

DAS VERHALTEN DES BLUTGLYKOGENS
BEI DIABETES MELLITUS
UND ANDEREN ERKRANKUNGEN

Stephan Georg Wembacher

1972

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DAS VERHALTEN DES BLUTGLYKOGENS BEI DIABETES MELLITUS
UND ANDEREN ERKRANKUNGEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephan Georg Wembacher

aus Weiden

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. Mehnert

Korreferent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1972



INHALT

Seite

I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK UND MATERIAL	2
1. Beschreibung der Stichprobenauswahl	3
2. Beschreibung der Stichprobenauswahl	4
3. Beschreibung der Stichprobenauswahl	5
4. Beschreibung der Stichprobenauswahl	6
5. Beschreibung der Stichprobenauswahl	7
6. Beschreibung der Stichprobenauswahl	8
III. ERGEBNISSE	9
1. Ergebnisse der Patienten mit ...	10
2. Ergebnisse der Patienten mit ...	11
a) ...	12
b) ...	13
c) ...	14
d) ...	15
e) ...	16
f) ...	17
g) ...	18
h) ...	19
i) ...	20
j) ...	21
k) ...	22
l) ...	23
m) ...	24
n) ...	25
o) ...	26
p) ...	27
q) ...	28
r) ...	29
s) ...	30
t) ...	31
u) ...	32
v) ...	33
w) ...	34
x) ...	35
y) ...	36
z) ...	37
IV. DISKUSION	38
V. ZUSAMMENFASSUNG	39
VI. LITERATURVERZEICHNIS	40

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. MATERIAL UND METHODIK	7
1. Untersuchungsgut und Bedingungen der Blutabnahmen	7
2. Bestimmung der Blutglykogenkonzentration	9
3. Bestimmung der freien Fettsäuren	11
4. Bestimmung der Lactatkonzentration	13
5. Bestimmung des Seruminsulins	14
6. Bestimmung der Blutglucosekonzentration	23
III. ERGEBNISSE	25
1. Ergebnisse bei Patienten mit Hepatitis epidemica	25
2. Ergebnisse bei Patienten mit Diabetes mellitus	27
a) bei mit Diät und Insulin eingestellten Patienten	27
b) bei mit Diät und oralen Antidiabetika eingestellten Patienten	28
c) bei mit Diät allein eingestellten Patienten	30
d) Zusammenfassung der Resultate bei allen 3 Gruppen	31
3. Ergebnisse bei praefinalen Patienten	33
a) bei einem Kollektiv von 14 Personen (Glykogenbestimmung im Vollblut)	33
b) bei einem Kollektiv von 9 Personen (Glykogenbestimmung im Vollblut und Serum)	35
4. Tabellen	37
5. Abbildungen	69
IV. DISKUSSION	72
V. ZUSAMMENFASSUNG	78
VI. LITERATURVERZEICHNIS	81

I. EINLEITUNG

Die Glykogenbestimmung hat ihre besondere Bedeutung bei der Untersuchung von bioptischem Material aus Leber und Muskulatur zur Diagnose der Glykogenosen (9). Aber auch bei anderen Erkrankungen kann es zur pathologischen Speicherung von Glykogen in diesen Organen kommen. Bei bestimmten Glykogenosenformen ist der Glykogengehalt des Blutes erhöht. Blutglykogen liegt zellulär gebunden in Leukocyten, Erythrocyten und Lymphocyten vor (18,36,38). Ein erhöhter Glykogengehalt der Erythrocyten ist bei den Glykogenosen Typ IIIa, IIIb und VI bekannt (36).

Blutglykogenbestimmungen wurden mit verschiedenen Methoden schon früher durchgeführt (36,39,41). Diese Methoden waren jedoch entweder zu unspezifisch oder wegen ihres Aufwandes für Reihenuntersuchungen ungeeignet. Von FÖRSTER und MEHNERT (5) wurde eine Methode beschrieben, die einen spezifischen Glykogenachweis ermöglicht und außerdem zur Durchführung von Serienuntersuchungen gut geeignet ist.

Die in der Literatur angegebenen Normalwerte für Blutglykogen schwanken über einen weiten Bereich von 1 mg/100 ml bis 16 mg/100 ml (15). Diese Unterschiede sind methodisch bedingt (6). Der Normalwert bei der von FÖRSTER und MEHNERT beschriebenen Methode liegt bei 2,73 mg/100 ml Vollblut $\pm$ 180 μ g Glykogen/g Hämoglobin (3,6,29,35).

Bei früheren Studien waren für verschiedene Krankheiten erhöhte Blutglykogenwerte beschrieben worden. So wurde in Einzeluntersuchungen eine Erhöhung der Blutglykogenwerte bei Diabetikern (6), aber auch allgemein bei älteren Menschen, sowie bei Schwangeren (35) beschrieben.

Verlaufskontrollen wurden von MUCK (29) durchgeführt und eine deutliche Erhöhung des Blutglykogenspiegels in den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft beschrieben, ab dem 5. Schwangerschaftsmonat fiel der Blutglykogenspiegel in den Normbereich ab. Außerdem wurden in orientierenden Voruntersuchungen bei 25

Patienten mit Hepatitis epidemica zu Beginn der Erkrankung ebenfalls erhöhte Blutglykogenwerte gefunden.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, auf Grund von Verlaufsstudien bei Diabetikern und bei Patienten mit Hepatitis epidemica Veränderungen der Blutglykogenwerte zu beobachten und insbesondere eine mögliche Beziehung zu anderen Stoffwechselparametern wie Blutglucose, freie Fettsäuren, Serum-Insulin und Lactat zu untersuchen.

Ebenfalls wurden in diesem Rahmen die Blutglykogen- und Stoffwechselwerte von Patienten mit schweren Erkrankungen, die während des Beobachtungszeitraumes verstarben, zusammengestellt und in einem abschließenden Versuch bei einer Gruppe weiterer praefinaler Personen Blutglykogen, sowohl im Vollblut, als auch im Serum bestimmt, um eine Aussage über die Lokalisation des Blutglykogens auch bei extrem hohen Werten zu ermöglichen.

II. MATERIAL und METHODIK

1. Untersuchungsgut und Bedingungen der Blutabnahmen

Es wurden bei insgesamt 30 Patienten mit Hepatitis epidemica während des Zeitraumes ihres stationären Aufenthaltes Verlaufsbestimmungen des Blutglykogens, der Blutglucose, der freien Fettsäuren und des Serum-Insulins durchgeführt. Die erste Bestimmung erfolgte bei stationärer Aufnahme, eine weitere nach 5 Tagen, dann jeweils im Abstand von 10 Tagen, die letzte am Tage der Entlassung. In dem Kollektiv befanden sich 14 Frauen und 16 Männer im Alter von 15 - 73 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 32 Jahre. Zusätzlich zu den obengenannten Stoffwechselwerten wurden die Werte der Serumglutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), der Serumglutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), der Glutamat-Dehydrogenase (GluDH) sowie des Serumbilirubins mitbestimmt. Die Blutabnahme erfolgte bei nüchternen Patienten mittels einer Flügelkanüle aus der Cubitalvene. Die Patienten wurden mit Bettruhe und Diät und z.T. mit Fructoseinfusionen behandelt; 2 der untersuchten Patienten erhielten Cortisonpräparate.

In ähnlicher Weise wurde bei einem 2. Kollektiv von 45 Diabetikern - unterteilt nach Therapiegruppen, bei 15 mit Diät und Insulin (Therapiegruppe 1), 15 mit Diät und oralen Antidiabetika (Therapiegruppe 2) und 5 nur mit Diät allein behandelten Personen (Therapiegruppe 3) - während der Zeit ihres klinischen Aufenthaltes Verlaufsbestimmungen des Blutglykogens, der Blutglucose, der freien Fettsäuren, des Lactats und bei Therapiegruppe 2 und 3 des Serum-Insulins durchgeführt. Auch hier erfolgte die erste Bestimmung bei stationärer Aufnahme, die weiteren im Abstand von 5 Tagen, die letzte am Tage der Entlassung. In diesem Kollektiv befanden sich überwiegend Männer im Alter von 18-82 Jahren. Das Durchschnittsalter lag in der ersten Therapiegruppe bei 42 Jahren, in der zweiten bei 61 und in der dritten bei 66

Jahren. In den Therapiegruppen 2 und 3 bestand im Mittel ein Übergewicht von 10 - 20 %, Therapiegruppe 1 setzte sich aus norm- bis untergewichtigen Patienten zusammen, mit einem mittleren täglichen Insulinbedarf von 40 Einheiten Insulin. In diesem Rahmen wurden bei 8 Patienten, die während der Verlaufskontrolle verstarben, neben den Blutglykogenwerten die oben aufgeführten Stoffwechselwerte zusammengestellt. Wegen der überraschend hohen praefinalen Blutglykogenwerte wurden außerdem bei 4 finalen Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden und 2 weiteren, die aus anderer Ursache ad exitum kamen, Einzelbestimmungen durchgeführt.

Bei den Diabetikern und den Patienten mit Hepatitis epidemica lagen die Werte der Leukocyten, der Erythrocyten und des Hämoglobins im Normbereich. Bei dem Kollektiv der praefinalen Patienten wurden die Werte dieser Parameter in einer Tabelle zusammengestellt und, um eine mögliche Verfälschung der Werte durch Exsikkose oder Anämie zu vermeiden, der Glykogengehalt in μg Glykogen/g Hämoglobin berechnet.

Abschließend wurde bei weiteren 9 praefinalen Patienten die Blutglykogenkonzentration sowohl in 5,0 ml Vollblut, als auch in 5,0 ml Serum bestimmt. Es wurde der Hämoglobingehalt, die Zahl der Leuko- und Erythrocyten und der Hämatokritwert jeweils mitbestimmt.

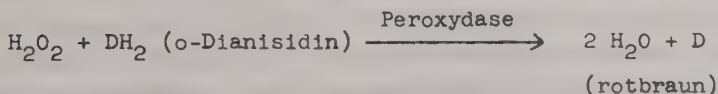
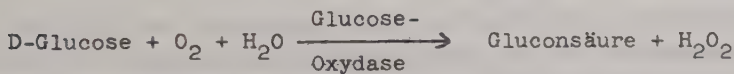
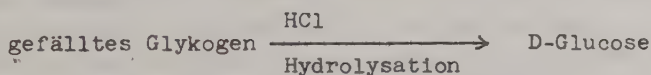
Die Blutentnahme erfolgte in den Kollektiven der Diabetiker und praefinalen Patienten postprandial mittels einer Flügelkanüle aus der Cubitalvene.

2. Bestimmung der Glykogenkonzentration im Vollblut

Die Bestimmung des Glykogens im Vollblut erfolgte nach der Methode von PFLÜGER (32) in der Modifikation von FÖRSTER und MEHNERT (5).

Prinzip:

Durch Kochen in Kalilauge werden die organischen Blutbestandteile zerstört und Glykogen anschließend mit absol. Alkohol ausgefällt. Der Niederschlag wird mit Salzsäure aufgenommen und hydrolysiert. Nach Neutralisation mit Natronlauge erfolgt der Nachweis des zu Glucose hydrolysierten Glykogens mit Glucose-Oxydase-Peroxydase, wobei in einem Parallelansatz die Eigenfärbung der Hydrolysatlösung bestimmt und abgezogen wird. Zu beachten ist, daß bei der Zerstörung der organischen Blutbestandteile mit Alkali die vorhandene Blutglucose mitzerstört wird, deshalb entspricht die anschließende Glucosebestimmung mit der enzymatischen Methode nach HUGGETT und NIXON (17) der Firma C.F. BOEHRINGER, Mannheim (Biochemica Test Combination Blutzucker Farbtest) quantitativ der im Vollblut vorhandenen Glykogenkonzentration.



Die entstandene Farbstoffmenge wird kolorimetrisch bei einer Wellenlänge von 436 mμ gemessen.

Reagenzien:

1. Kalilauge 49 %
2. Alkohol absol. p.A.

3. HCl 2 n
4. NaOH 2 n
5. Phosphatpuffer ($\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$) pH = 7; 0,1 m
6. Glucoseoxydase 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$
7. Peroxydase 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$
8. o-Dianisidinhydrochlorid 6,6 mg/ml
9. D-Glucose 91 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Phosphatpuffer, Peroxydase und Glucoseoxydase ergeben zusammen Lösung 1. Das Glucosereagens (Lösung 4) erhält man durch Mischen von Lösung 1 mit Lösung 2 (o-Dianisidinhydrochlorid) im Verhältnis 100:1. Das Reagens muß täglich frisch hergestellt und vor Gebrauch auf Raumtemperatur (ca. 20°C) gebracht werden. Ein mit Glykogen p.A. (MERCK) angesetzter Standardwert wird mitgeführt.

Durchführung:

Sofort nach der Blutabnahme werden 5,0 ml Vollblut in ein großes Zentrifugenglas (25 ml) mit 5,0 ml 49 %iger Kalilauge gegeben. Nach Durchmischen (Glasstab) wird 60 Minuten in kochendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 13 ml Alkohol absol. zugegeben und kräftig durchgemischt (Glasstab). Zum Ausfällen des Glykogens läßt man die Gläser 24 Stunden im Eisschrank bei $+4^\circ\text{C}$ stehen. Dann wird 60 Minuten bei ca. 5000 U/min zentrifugiert, der Überstand abgegossen und Glykogen im Niederschlag mit 5,0 ml 2n-Salzsäure aufgenommen. Durch 60 minütiges Erhitzen in kochendem Wasserbad wird Glykogen zu Glucose hydrolysiert. Nach Abkühlen wird mit 2n-Natronlauge neutralisiert und in einem 10 ml Kölbchen mit Aqua dest. zur Marke aufgefüllt. Durch Zentrifugieren (5 Min.) wird ein Teil der Rückstände entfernt. Die durch Hydrolyse freigesetzte Glucose wird enzymatisch mit Glucoseoxydase/Peroxydase bestimmt. Dazu werden 2,0 ml des Hydrolysates mit 10,0 ml Puffer-Enzym-Chromogenlösung versetzt. Die Ablesung erfolgt gegen den Reagenzienleerwert (2,0 ml H_2O + Glucosereagenslösung). Zusätzlich wird die Eigenfärbung des Hydrolysates im Parallelansatz (2,0 ml

H₂O + 10,0 ml Reagens ohne Chromogen) gegen Aqua dest. bestimmt und abgezogen. Mit diesem Ansatz läßt sich die Eigenfärbung vollständig ausschalten, da die gleichen Bedingungen vorliegen wie bei der eigentlichen Bestimmung. Dazu wurden jeweils 4 mit Glykogen p.A. (MERCK) angesetzte Standardwerte mitgeführt und Doppelbestimmungen bei den Proben durchgeführt.

Auswertung:

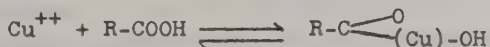
$$\frac{(E_{\text{Gesamt}} - E_{\text{Eigenfärbung}}) \cdot 4}{E_{\text{Standard}}} = \text{mg Glykogen/100 ml Vollblut}$$

3. Bestimmung der freien Fettsäuren

Die freien Fettsäuren im Serum wurden nach der von DUNCOMBE (2) beschriebenen Methode bestimmt.

Prinzip:

Die freien Fettsäuren werden durch Ausschütteln mit Chloroform aus dem Serum extrahiert. Mit Cu⁺⁺-Salzen gehen sie eine Verbindung ein.



Diese Reaktion geht quantitativ vor sich. Kupfer bildet mit Natriumdithiocarbamat einen gefärbten Komplex. Dieser Komplex ist in Chloroform löslich. Da nur die Kupferverbindungen von Fettsäuren mit mehr als 10 Kohlenstoffatomen quantitativ in Chloroform gelöst werden, erfaßt diese Methode quantitativ nur freie Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mehr als 10 Kohlenstoffatomen. Die Farbintensität des Komplexes ist abhängig von der Menge des gebundenen Kupfers und damit auch von der Menge von kupferbindenden freien Fettsäuren. Die Farbintensität wird bei 436 mμ kolorimetrisch gemessen und danach die Konzentration der freien Fettsäuren berechnet.

Reagenzien:

1. Kupferreagens

a) Cu - 2 - Nitrat 6,45 %

b) Triäthanolamin 1 M

c) Essigsäure 1n

a : b : c = 10 : 9 : 1

2. Natriumdiäthylthiocarbamat 0,1 % in Butan - 2 - Ol

3. Chloroform

Durchführung:

3 ml Aqua dest. und 4 ml Chloroform werden in ein Zentrifugenglas mit eingeschliffenem Stöpsel zu 1 ml Serum gegeben. Die Mischung wird maschinell 5 Minuten geschüttelt. Die wäßrige Phase wird von der Chloroformphase durch 5-minütiges Zentrifugieren getrennt und der wäßrige Überstand durch vorsichtiges Absaugen mit der Wasserstrahlpumpe entfernt. 1 ml der Chloroformphase, in der sich die freien Fettsäuren gelöst haben, pipettiert man in ein Schliffzentrifugenglas und füllt mit Chloroform bis zu einem Volumen von 5 ml auf. Nach Zugabe von 2,5 ml Kupferreagens wird die Lösung nochmals 10 Minuten maschinell geschüttelt und die Kupfersalzlösung durch Zentrifugieren von der Chloroformphase, die die Verbindung der freien Fettsäuren mit Kupfer enthält, abgetrennt. 3 ml der Chloroformphase pipettiert man in ein Reagensglas und setzt 0,5 ml Natriumdiäthylthiocarbamatlösung zu. Nach sorgfältigem Mischen wird die entstehende Farbstofflösung in Küvetten von 2 cm Schichtdicke bei 436 mμ kolorimetrisch bestimmt. Bei jeder Meßreihe wurden Doppelbestimmungen ausgeführt und neben 2 Leerwerten 4 Standardwerte mitgeführt. Als Standard wurde eine Lösung aus Palmitin-, Stearin- und Oleinsäure geeigneter Molarität benutzt.

Auswertung:

Extinktion Probe

Extinktion Standard · F = mval freie Fettsäuren/ml Serum

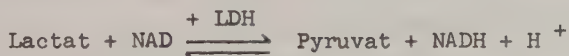
Der Faktor F ist abhängig von der Molarität des Standards.

4. Bestimmung der Lactatkonzentration im Blut:

Die Lactatkonzentration im Blut wurde nach der von HOHORST (16) beschriebenen Methode mit Testpackungen der Firma C.F. BOEHRINGER, Mannheim (Biochemica Test Combination Lactat UV-Test) bestimmt.

Prinzip:

Lactat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Pyruvat oxydiert.



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von Lactat und NAD. Durch NAD-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des gebildeten Pyruvats mit Hydrazin kann das Gleichgewicht völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der Lactat-Menge. NADH ist Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei 366 nm leicht zu bestimmen.

Reagenzien:

1. Puffer/Hydrazin (0,5 M Glycinpuffer, pH = 9,0; 0,4 M Hydrazin)
2. NAD 27 mM
3. LDH (2 mg LDH/ml)
4. Perchlorsäure 0,6 N

Durchführung:

1,0 ml Vollblut in ein 10 ml Zentrifugenglas einpipettieren. Zur Enteiweißung 1,0 ml Perchlorsäure dazugeben, gut mischen und 10 Minuten bei ca. 3000 U/min zentrifugieren. Vom Überstand nach Enteiweißung 0,1 ml in ein Reagensglas einpipettieren; 2,0 ml Puffer/Hydrazin-Lösung, 0,03 ml NAD-Lösung (27 mM) und 0,20 ml LDH-Lösung (2 mg LDH/ml) dazugeben, mischen und genau 1 Stunde bei 25°C im Wasserbad stehen lassen. In Glasküvetten von

1 cm Schichtdicke gießen; Extinktion von Probe (E_P) und Leerwert (E_L) bei Wellenlänge 366 nm gegen Luft ablesen. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen ausgeführt; für jede Meßreihe genügt ein Leerwert.

Auswertung:

$$(E_P - E_L) \cdot 117,5 = \text{mg \% Lactat im Vollblut.}$$

Es wurden 3 Standardwerte mitgeführt, die mit Lactatstandardlösung (4,5 mg/100 ml) angesetzt wurden.

5. Bestimmung des Seruminsulins

Die Seruminsulinwerte wurden radioimmunologisch nach LÖFFLER und WEISS (21) bestimmt. Das Verfahren beruht auf der Isotopenverdünnungsmethode. Die Trennung des freien vom antikörpergebundenen Insulins geschieht durch Adsorption des freien Insulins an eine Trägersubstanz. Seruminsulinbestimmungen die sowohl mit der Doppelantikörper-Methode nach HALES und RANDLE (11) als auch mit diesem Verfahren durchgeführt wurden, wiesen einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,965$ auf; gleichzeitig ergab sich aber, daß im Doppelantikörpertest 15-20 % höhere Werte gefunden wurden. Der Grund für diese Diskrepanz ist noch unklar.

Prinzip der Methode:

Das Prinzip der radioimmunologischen Insulin-Bestimmung beruht auf Konkurrenz einer konstanten Menge radioaktiv-markierten Insulins mit variablen Mengen nicht markierten Insulins um die Bindungsstellen an einer limitierten Antikörpermenge. Bei der Wahl geeigneter Konzentrationen von markiertem Insulin und Antikörper läßt sich damit ein System erstellen, in dem das Verhältnis von antikörpergebundenem und freiem, jodmarkiertem Insulin von der Konzentration des nicht markierten Insulins abhängt. Die Brauchbarkeit dieses Systems wurde zum ersten Mal

von YALOW und BERSON (40) beschrieben. Zum Nachweis der Menge antikörpergebundenen, markierten Insulins ist die Trennung des freien vom gebundenen Insulin notwendig. Hierfür wurden verschiedene Verfahren beschrieben, vor allem die Chromatoelektrophorese (40), die Salzfällung (10), die Immunpräzipitation (27, 11) und die Adsorption des freien Insulins an verschiedene Träger (23,8,13,19). Die einzelnen Testverfahren unterscheiden sich erheblich hinsichtlich des Zeitaufwandes für die Einzelbestimmung und der Störanfälligkeit. Diese Methode, bei der die Trennung des freien vom antikörpergebundenen Insulin durch Adsorption des freien Insulins an Dextran-beschichtete Aktivkohle durchgeführt wird hat gegenüber der spezifischsten, heute möglichen Trennung durch Immunpräzipitation des Insulin-Antikörperkomplexes (11) den Vorteil, daß sie außerordentlich rasch erfolgt. Es handelt sich bei dieser Methode um eine Modifikation der ursprünglich von HERBERT und Mitarbeitern (13) sowie später von KEANE (19) beschriebenen Methode, die sich als sehr geeignet erwiesen hat, bei guter Reproduzierbarkeit auch die Bewältigung großer Serien von Insulinbestimmungen (bis zu 500 pro Tag) zu ermöglichen (22).

Reagenzien:

1. Jodmarkiertes Insulin vom Schwein für radioimmunologische Insulinbestimmungen (Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main). Es wird Jod-125 markiertes Insulin verwendet, mit einer Markierung von 100-200 μCi pro μg Insulin.
2. Antiinsulin-Serum vom Meerschweinchen:
Es ist als käufliches Präparat erhältlich (Behringwerke, Marburg/Lahn et al.).
3. Barbitalnatrium Puffersubstanz (Merck, Darmstadt)
4. Natriumacetat, wasserfrei, p.A. (Merck, Darmstadt)
5. Natriumchlorid, p.A. (Merck, Darmstadt)
6. Serumalbumin vom Rind, reinst (Behringwerke, Marburg/Lahn)
7. Dextran, Molekulargewicht 80 000 (Fluka, Buchs, Schweiz)
8. Aktivkohle (Norit A, Part. Gr. 4-5 μ (SERVA, Heidelberg)
9. Natriumacid, p.A. (Merck, Darmstadt)

10. Humaninsulin, kristallisiert (NOVO Pharmazeutika, Mainz)
11. Insulin vom Schwein, kristallisiert (Farbwerke Hoechst AG et al.)

Herstellung der Lösungen:

1. Puffer:

Stammlösung:

7,35 g Barbitalnatrium, 4,85 g Natriumacetat und 5 g Natriumacid werden mit Wasser auf 250 ml gelöst.

Arbeitspuffer:

50 ml dieser Stammlösung werden zu 900 ml 0,85 %iger Natriumchlorid-Lösung gegeben. Mit etwa 5 ml 0,1 normaler HCl wird der pH-Wert auf 7,4 eingestellt und das Volumen der Lösung mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt.

Albuminpuffer:

2,5 g Serumalbumin werden in 500 ml Arbeitspuffer gelöst.

2. Kohle-Dextran-Gemisch:

Für die Eichkurve serumhaltiger Proben.

1,25 g Aktivkohle werden in 25 ml Arbeitspuffer in einem 50 ml Erlenmayer-Kolben suspendiert. 0,125 g Dextran werden in 15 ml Arbeitspuffer gelöst und 10 ml Mischserum zugesetzt. Nach vollständiger Lösung des Dextrans wird es zur Kohlesuspension zugegeben und die Mischung kräftig während 20 Sekunden geschüttelt. Während der Zugabe des Kohle-Dextran-Gemisches bei der Messung ist darauf zu achten, daß die Dextranbeschichteten Kohlepartikel durch Rühren mit einem Magnetrührer in Suspension gehalten werden.

3. Radio-Jod-Insulin:

Radio-Jod-Insulin wird mit Albumin-Puffer je nach spezifischer Aktivität bis zu einer Konzentration von 10-50 μ E pro ml verdünnt.

4. Antikörperverdünnung:

Die für die Bestimmung notwendigen Verdünnungen des im allgemeinen lyophilisierten oder tiefgefrorenen Antikörpers werden ebenfalls mit Albuminpuffer durchgeführt. Gute Antikörper-

Chargen werden im allgemeinen wenigstens 1 : 10 000 verdünnt.

5. Insulinstandard-Lösung:

50 E (entsprechend 1,8-2 mg) Human- oder Schweineinsulin werden in 1 ml 0,03 normaler HCl gelöst. Diese Stammlösung ist tiefgefroren über Monate haltbar. Durch Verdünnung mit Albumin-Puffer wird eine Insulin-Standard-Lösung hergestellt, die 200 μ E Insulin/ml enthält. Diese Lösung ist für jede Eichkurve neu herzustellen.

Durchführung:

Aufbewahrung der Proben:

Die Serumproben werden am besten unmittelbar nach vorsichtiger Serumgewinnung bis zur Analyse bei -20°C eingefroren gehalten. Serum und Plasma enthalten nämlich einen insulinspaltenden Faktor, der wahrscheinlich aus den Erythrocyten stammt und dessen Aktivität mit dem Grad der Hämolyse zunimmt. Mehrfaches Einfrieren und Auftauen führt zu einem drastischen Rückgang des immunologisch meßbaren Insulinspiegels. Bei insulinhaltigen Proben in Mineralsalzlösungen kommt es zu einer Adsorption von Insulin an die Wandung von Glas- und Kunststoffgefäßen. Diese Adsorption kann durch Zusatz von Albumin vermindert werden. Bei Serumproben ist wegen des hohen Proteingehaltes eine derartige Adsorption nicht zu befürchten.

Vorversuch zur Bestimmung der optimalen Antikörperverdünnung:

Die für optimale Testbedingungen notwendige Antikörperverdünnung hängt von der Höhe des Antikörper-Titers, aber auch von der spezifischen Aktivität und der Konzentration des Radio-Insulins ab und muß daher in einem Vorversuch für jede Radio-Insulin-Charge neu ermittelt werden (Testansatz siehe Tabelle a.) Die Antikörper-Konzentration sollte so gewählt werden, daß $50 \pm 10 \%$ des zugesetzten Radio-Insulins gebunden und durch Zugabe von 10 μ E Standardinsulin eine größtmögliche Abnahme der Bindung des markierten Insulins erreicht wird.

Ermittlung der Eichkurve für serumhaltige Proben:

Durch im einzelnen noch unbekannte Inhaltsstoffe des Serums werden die Eigenschaften des für die Trennung des freien vom anti-

körpergebundenen Insulins verwendeten Kohle-Dextran-Gemisches leicht verändert. Im allgemeinen ergibt sich in Anwesenheit von Serum und Plasma eine um etwa 4-10 % höhere Bindung des zugesetzten Radioinsulins an die Aktivkohle. Dieses Vortäuschen einer höheren Bindung durch das zum Nachweis kommende Serum bzw. Plasma muß in der Eichkurve ausgeglichen werden. Zu diesem Zweck wird der Kohle-Dextran-Suspension normales Mischserum zugesetzt. Man verfährt dazu wie in Tabelle b angegeben und verwendet zur Adsorption des freien Insulins serumhaltiges Kohle-Dextran-Gemisch.

Insulinbestimmung in Proben:

0,1 ml der zu bestimmenden Probe wird mit 0,2 ml Albumin-Puffer, 0,1 ml Antikörperlösung, sowie 0,1 ml Radioinsulin wie in Tabelle b angegeben versetzt. Es empfiehlt sich für die einzelnen Bestimmungen jeweils mindestens Dreifachwerte anzusetzen. Zur Prüfung, ob die in der Eichkurve ermittelten Werte für die unspezifische Aktivität auch für die einzelnen Serumproben gültig sind, soll zusätzlich vor jedem Serum ein Wert ohne Zugabe des Antikörpers als Kontrollwert mitbestimmt werden.

Auswertung und Berechnung:

1. Berechnung der unspezifischen Aktivität:

Während der Inkubation der Proben mit Antikörper und Radioinsulin werden die, wahrscheinlich durch Radiolyse entstandenen Spaltprodukte des Radioinsulins an Albumin gebunden. Bei der Trennung des freien vom antikörpergebundenen Insulin werden sie deshalb nicht an die Dextran-beschichtete Aktivkohle adsorbiert, sondern bleiben im Überstand und täuschen antikörpergebundenes Insulin vor. Bei der Berechnung der prozentualen Bindung muß ihr Anteil an der Gesamtmenge des Radioinsulins berücksichtigt werden. Die prozentuale unspezifische Aktivität errechnet sich aus der Radioaktivität im Überstand bei Inkubation ohne Antikörper nach folgender Formel

$$(1) \text{ Unspezifische Aktivität} = \frac{(K - NE) \cdot 2 \cdot 100}{St. - NE}$$

dabei ist:

K = Kontrollwert NE = Nulleffekt

St. = Tracerstandard, d.h. die Gesamtmenge der im Ansatz vorhandenen Radioaktivität.

2. Auswertung der Eichkurve:

- a.) Berechnung des Anteils von gebundenem Radioinsulin in % des Gesamtinsulins:

Die Berechnung der prozentualen Bindung des Radioinsulins an den Antikörper erfolgt nach folgender Formel:

$$(2) \quad \text{prozentuale Bindung} = \frac{[(M - NE) - (K - NE)] \cdot 2 \cdot 100}{St. - NE}$$

dabei ist:

M = Meßwert NE = Nulleffekt

St. = Tracerstandard K = Kontrollwert

- b.) Linearisierung der Eichkurve:

Unter idealen Bedingungen gehorcht die Insulineichkurve den Gesetzen der Isotopenverdünnung (siehe auch (11)). Die Konzentration des Radioinsulins in einem gegebenen Volumen sei c, die spezifische Aktivität x. Vermischt man die radioinsulinhaltige Lösung mit einem gleichen Volumen Puffer oder einer Lösung nicht radiomarkierten Insulins der Konzentration c', so ergibt sich für die spezifische Aktivität der Mischung

$$(3) \quad \text{s.A.} = \frac{x \cdot c}{c + c'}$$

B sei die Radioaktivität des Insulin-Antikörperkomplexes, wenn $c' = 0$, B' die Radioaktivität des Antigen-Antikörper-Komplexes bei der Konzentration c' von unmarkiertem Insulin. C und C' seien die Mengen an Radioinsulin, die unter diesen Bedingungen (B bzw. B') vom Antikörper gebunden werden. Da der Antikörper unter beiden Bedingungen die gleiche Menge Insulin bindet, ist:

(4) $C \cdot c = C' \cdot (c + c')$, daraus folgt:

$$(5) \quad \frac{C}{C'} = \frac{c + c'}{c} = 1 + \frac{1 \cdot c'}{c}$$

Da $B = x \cdot C$ und $B' = x' \cdot C'$ ist $C/C' = B/B'$

Daraus folgt:

$$(6) \quad B/B' = 1 + \frac{1 \cdot c'}{c}$$

Daraus folgt, daß B/B' linear von der Konzentration des unmarkierten Hormons abhängt und 1 wird, wenn die Konzentration des unmarkierten Hormons auf 0 absinkt.

Setzt man für B die nach Formel 2 berechnete prozentuale Bindung des Radioinsulins in Abwesenheit und für B' die prozentuale Bindung des Radioinsulins in Anwesenheit unmarkierten Insulins, so läßt sich die Eichkurve linearisieren. Der Vorteil dieser Darstellung liegt darin, daß damit ein rechnerischer Weg zur Ermittlung unbekannter Insulinkonzentrationen möglich ist und das zeitraubende und ungenaue Ablesen aus der Eichkurve entfällt.

2. Berechnung der Insulinkonzentration in Meßproben:

Nach Umformung der Eichwerte wie oben angegeben, kann der, die Steigung der Eichgeraden wiedergebende Regressionskoeffizient $\frac{1}{c}$ entweder graphisch ermittelt oder genauer, durch Berechnung der linearen Regressionsgeraden $b = A + R \cdot a$ nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate erfolgen. Bezeichnet man die Konzentration des nicht markierten Insulins mit a, die Durchschnittswerte $\frac{1}{N} \sum a$ mit $\bar{a}$, die entsprechenden Werte für B/B' mit b und den Mittelwert durch $\frac{1}{N} \sum b$ mit $\bar{b}$, so ergibt sich für den Schnittpunkt A der Geraden mit der Y-Achse:

$$A = \bar{b} - R \cdot \bar{a}$$

und für den Regressionskoeffizienten R:

$$R_Q = \frac{\sum ab - N \cdot \bar{a} \cdot \bar{b}}{\sum a^2 - N \cdot \bar{a}^2}$$

Die Kenntnis der beiden Konstanten A und R ermöglicht es nun, aus experimentell bestimmten Werten von B/B , die entsprechenden Insulinkonzentrationen zu berechnen. Für Meßproben ist B dabei die prozentuale Bindung des Radioinsulins an den Antikörper ohne Zusatz der Meßprobe und B' die prozentuale Bindung bei Einsatz der Meßprobe in den Test.

Tabelle a: Ermittlung der optimalen Antikörper-Verdünnung

	K (ml)	AK (ml)	AK + Insulin (ml)
Insulin (200 μ E/ml)	-	-	0.05
Albumin-Puffer	0.40	0.30	0.25
Radioinsulin	0.10	0.10	0.10
Antikörperverdünnung	-	0.10	0.10
$1:10^3 - 1:10^4$			

1 Min. mischen, 120' bei 37°C inkubieren

Kohle-Dextrangemisch	0.50	0.50	0.50
----------------------	------	------	------

1 Min. mischen, 4 Min. bei 12 000 x g abzentrifugieren, zur Radioaktivitätsbestimmung je 0,5 ml des Überstandes einsetzen.

K = Bestimmung der unspezifischen Aktivität

AK = Bestimmung der für ca. 50 %ige Bindung notwendigen Antikörperverdünnung.

AK + Insulin = Bestimmung der Antikörperverdünnung, bei der der steilste Abfall der gebundenen Radioaktivität durch 10 μ E Insulin erfolgt.

Tabelle b

Pipettierungen zur Insulinbestimmung

	Eichkurve			Eichkurve, Serum oder Plasma			Messproben	
	proteinarmer	Proben						
	K(ml)	AK(ml)	St(ml)	K(ml)	AK(ml)	St(ml)	K(ml)	Probe(ml)
Albuminpuffer	0.4	0.3	0.29-0.1	0.7	0.3	0.29-0.1	0.3	0.2
Standard-Insulin	-	-	0.01-0.2	-	-	0.01-0.2	-	-
Probe	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1
Radio-Insulin	0.1	0.1	- 0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Antikörper	-	0.1	- 0.1	-	0.1	0.1	-	0.1
1 Min. mischen, 120 Min. bei 37°C inkubieren								
Kohle-Dextran- Gemisch	0.5	0.5	0.5	-	-	-	0.5	0.5
Kohle-Dextran- -Mischserum- Gemisch	-	-	-	0.5	0.5	0.5	-	-

1 Min. mischen, 4 Min. bei 12 000 x g zentrifugieren.

Zur Messung der Radioaktivität je 0.5 ml des Überstandes einsetzen.

K = Bestimmung der unspezifischen Aktivität

AK = Bestimmung der prozentualen Bindung des Radioinsulins ohne Standardinsulin bzw. Probe.

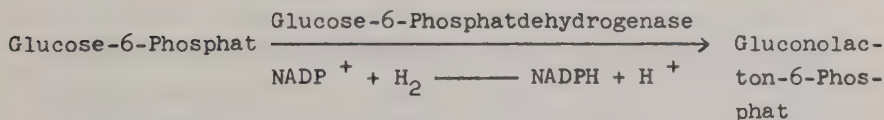
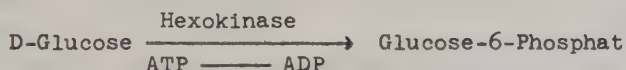
St = Bestimmung der prozentualen Bindung des Radioinsulins in Anwesenheit von Standard-Insulin.

6. Bestimmung der Blutglucosekonzentration

Zur Bestimmung der Blutglucosekonzentration wurde die enzymatische Methode der Firma C.F. BOEHRINGER, Mannheim (Biochemica Test Combination Glucose UV-Test) gewählt. Mit dieser Methode lassen sich noch Glucosemengen unter 0,1 % erfassen.

Prinzip:

Das Enzym Hexokinase katalysiert die Bildung von Glucose-6-Phosphat aus D-Glucose. Die Phosphatgruppe wird von dem energiereichen Adenosintriphosphat geliefert, das dabei in das energieärmere Adenosindiphosphat übergeht. Unter der Wirkung des Enzyms Glucose-6-Phosphatdehydrogenase wird Glucose-6-Phosphat zu Gluconolacton-6-Phosphat oxydiert. Als Wasserstoffacceptor dient dabei Nicotinamidadenindinucleotid (NAD). Gluconolacton hydrolysiert leicht weiter zu Gluconsäure.



D-Glucose wird dabei quantitativ in Gluconolacton übergeführt, dabei wird in stöchiometrischem Verhältnis aus $\text{NADP}^+ + \text{H}_2 \rightarrow \text{NADPH} + \text{H}^+$ gebildet. Die Menge des entstandenen NADPH wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 mμ bestimmt.

Reagenzien:

1. 0,3 M Triäthanolaminpuffer pH = 7,5
2. 0,004 M MgSO_4
3. 0,012 M NADP^+
4. 0,016 M ATP
5. Hexokinase 1 mg/ml
6. Glucose-6-Phosphatdehydrogenase 1 mg/ml

7. Perchlorsäure 0,33 N

Durchführung:

0,1 ml Vollblut wird sofort nach der Abnahme (Blutzuckerpipette) mit 1,0 ml Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert (5-10 Min. bei ca. 3000 U/Min.). 0,2 ml des Überstandes werden zur Bestimmung in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke einpipettiert. Man gibt 2,60 ml Pufferlösung, die mit 0,004 M MgSO_4 -Lösung versetzt ist, 0,10 ml NADP und 0,10 ml ATP-Lösung dazu. Der Küvetteninhalt wird mit einem Plastikspatel gemischt und seine Extinktion E_1 bei 366 m μ am Photometer gegen Luft gemessen. Extinktion E_1 stellt den Leerwert dar. Nun werden 0,02 ml des Gemisches von Hexokinase mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in die Küvetten gegeben und nach einer Inkubationszeit von 10 Min. bei Raumtemperatur die Extinktion E_2 am Photometer gegen Luft bestimmt.

Berechnung:

$$E_2 - E_1 = E$$

$$E_{366 \text{ nm}} \cdot 893,5 = \text{mg \% Glucose}$$

III. ERGEBNISSE

1.) Ergebnisse bei Patienten mit Hepatitis epidemica:

Wie aus Abb. 1 und Tab. 2 zu ersehen ist, waren die Blutglykogenwerte zu Beginn der Erkrankung stark erhöht. Der Durchschnittswert am Tag der Aufnahme wies gegenüber dem Durchschnittswert bei Normalpersonen (2,73 mg/100 ml Vollblut) eine Steigerung von 108 % auf. Ein weiterer Anstieg erfolgte bis zum 15. Tag auf maximal 139 %; dann fielen die Werte allmählich in Richtung auf den Normalwert ab. Nach 45 Tagen bestand noch eine geringgradige Erhöhung um etwa 15 %. Sämtliche Blutglykogenwerte der Verlaufsstudie waren im T-Test (Paarvergleich) mit $p < 0,001$ bis zum 45. Tag signifikant. Bei einigen Patienten, die bis zu 20 Tage später nochmals kontrolliert wurden, lagen die Blutglykogenwerte im Normalbereich.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 32 Jahre. Bei einer Unterteilung der Patienten in Gruppen über und unter 35 Jahren erreichte die erste Gruppe ($n = 9$) mit einem Durchschnittswert von 7,03 mg/100 ml höhere Blutglykogenspitzenwerte als die zweite Gruppe ($n = 21$) mit 6,09 mg/100 ml. Diese Differenz ist mit $p < 0,01$ signifikant. Ebenso lagen die Entlassungswerte bei der Gruppe der Älteren im Schnitt um 0,20 mg/100 ml über den Mittelwerten, während sie bei den Jüngeren im Schnitt um 0,23 mg/100 ml unter den Mittelwerten lagen.

Bei 10 Patienten wurden Blutglykogenspitzenwerte von 7 mg/100 ml und mehr erreicht; 7 von diesen Patienten hatten weitere Komplikationen (2 mit leichtem Diab. mell.; je einer mit Nephrolithiasis; Harnwegsinfekt; Gravidität mens VI; Verdacht auf Collumca.; hypererger Verlauf mit Kortikosteroid-Therapie).

Die anderen Laborbefunde (Tab. 6, 7, 8, 9) waren zu Beginn der Hepatitis ebenfalls sehr stark erhöht; SGOT im Mittel-

wert auf das 30 fache, SGPT auf das 40 fache, GluDH auf das 12 fache und Gesamtbilirubin auf das 8 fache. Die Werte fielen aber im Gegensatz zu den Blutglykogenwerten sofort signifikant in Richtung zum Normalwert ab und zeigten am 35. Tag (5. Woche) keine signifikante Erhöhung mehr. Eine Korrelation von Blutglykogen mit einem dieser klinisch-chemischen Parameter oder mit einem der übrigen untersuchten Stoffwechselwerte ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Auch bei den freien Fettsäuren (Abb. 1 und Tab. 3) zeigte sich zu Beginn der Erkrankung eine starke Erhöhung (am Tage der Aufnahme im Durchschnitt um etwa 100 % des Normalwerts), die im Gegensatz zu den Blutglykogenwerten kontinuierlich abfiel. Es zeigte sich von Kontrolle zu Kontrolle ein signifikanter Abfall der Werte ($p < 0,02$) bis zum 45. Tag.

Auffallend waren auch die, während des ganzen Beobachtungszeitraumes erhöhten Seruminsulinspiegel, mit einem Maximum in der 3. Woche (siehe Abb. 1 und Tab. 5). Die Insulinwerte wiesen eine große Streubreite auf, die in Tab. 5, 16, 23 nicht angegebenen Werte fielen wegen Unbrauchbarkeit des Tracers einer Test-Packung aus.

Die Blutglucosewerte (Abb. 1, Tab. 4) lagen im Durchschnitt im Normbereich. Einzelne höhere Werte und damit auch die größere Streuung waren durch 3 Patienten mit leichtem Diabetes mellitus bedingt.

Diesen Ergebnissen gegenübergestellt seien die Ergebnisse der Verlaufsstudie von MUCK et al. (30) an 25 Patienten mit Hepatitis epidemica über das Verhalten des Blutglykogens.

Der bei der stationären Aufnahme gemessene Blutglykogenwert war bereits signifikant erhöht gegenüber den Werten vergleichbarer, stoffwechselgesunder Normalpersonen (Tab. 1). In den ersten 2 Wochen des stationären Aufenthaltes konnte ein weiterer Anstieg des Blutglykogens festgestellt werden. Nach durchschnittlich 5 Wochen unterschieden sich die nun-

mehr wieder abgesunkenen Blutglykogenwerte der Hepatitis-kranken dann nicht mehr signifikant von den Normalwerten. Zu diesem Zeitpunkt lagen auch die Werte des Serumbilirubins und der SGPT wieder im Bereich der Norm. Die höchsten Werte der SGPT wurden zu Beginn der stationären Aufnahme gemessen. Im Gegensatz zu den Blutglykogenwerten erfolgte aber bereits in der ersten Woche ein signifikanter Rückgang der Durchschnittswerte.

2.) Ergebnisse bei Patienten mit Diabetes mellitus

a) bei mit Diät und Insulin eingestellten Patienten:

Der Blutglykogenmittelwert war am Tag der Aufnahme um rund 175 % im Vergleich zum Normalwert erhöht (Tab. 12). Er fiel kontinuierlich ab, bis er am 30. Tag nach der Aufnahme einen um etwa 47 % vom Normalwert erhöhten Wert erreichte. Hier bildete sich ein Plateau aus, das auch während der restlichen Zeit des stationären Aufenthaltes nicht signifikant unterschritten wurde. Die erhöhten Blutglykogenwerte bei mit Insulin eingestellten Patienten waren untereinander von Abnahme zu Abnahme mit $p < 0,005$ signifikant unterschiedlich.

Bei genauerer Betrachtung der Glykogenwerte dieser Untergruppe der mit Diät und Insulin eingestellten Patienten ergab sich folgendes:

5 Patienten der Gruppe waren über 50 Jahre alt (siehe Tab. 11). Sie erreichten signifikant ($p < 0,05$) höhere Blutglykogenspitzenwerte als die jüngeren Gruppenmitglieder. Bei 8 Patienten betrug die Diabetesdauer 5 Jahre und mehr (Tab. 11), auch sie erzielten signifikant ($p < 0,05$) höhere Glykogenspitzenwerte als der Durchschnitt der übrigen Patienten. 6 Personen der Gruppe wiesen diabetische Spätschäden im Sinne einer Mikroangiopathie (Retinopathie; Kimmelstiel-Wilson Syndrom) auf (Tab. 11) wobei die Glykogenspitzenwerte ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) höher als bei den übrigen Pati-

enten der Gruppe lagen. Es muß jedoch dazu gesagt werden, daß sich die Patientengruppen bei dieser Betrachtung stark überlagerten, da die älteren Patienten in der Regel die längste Diabetesdauer und damit auch die Spätkomplikationen aufwiesen.

Die Werte der freien Fettsäuren (Abb. 2, Tab. 13) lagen bei den mit Insulin eingestellten Diabetikern im Normbereich. Sie lagen im Mittelwert am Tag der Aufnahme am höchsten und fielen dann etwas ab. Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede ermitteln.

Der Mittelwert der Lactatbestimmungen lag am Tag der Aufnahme um 45 % über dem Mittelwert bei Entlassung. Er fiel während der klinischen Behandlung der Patienten signifikant ($p < 0,05$) ab (Abb. 2, Tab. 14). Eine signifikante Erhöhung der Mittelwerte ließ sich wegen der großen Breite des Normbereiches (6-16 mg %) nicht aufzeigen.

Der Blutglucosemittelwert (Tab. 15, Abb. 2) lag am Tag der Aufnahme um 75 % über dem Glucosemittelwert bei Entlassung und näherte sich diesem kontinuierlich. Dieser Unterschied der Mittelwerte ist mit $p < 0,03$ signifikant.

Serum-Insulinbestimmungen wurden bei den mit Insulin eingestellten Diabetikern nicht durchgeführt.

b) bei mit Diät und oralen Antidiabetika eingestellten Patienten:

Aus Abb. 2 und Tab. 12 ist der Verlauf des Blutglykogenmittelwertes dieser Patienten während des klinischen Aufenthaltes zu ersehen. Der Mittelwert war am Tag der Aufnahme um 185 % im Vergleich zum Normalwert stark erhöht. Er fiel, ähnlich wie bei den mit Insulin eingestellten Diabetikern kontinuierlich ab und zeigte vom 30. Tag an keine wesentliche Änderung mehr. Jedoch fand sich am Ende des Beobachtungszeitraumes immer noch eine Erhöhung von etwa 60 % gegenüber dem Normalwert von 2,73 mg/100 ml. Die Blutglykogen-

verlaufswerte der mit oralen Antidiabetika eingestellten Patienten unterschieden sich untereinander signifikant ($p < 0,005$).

Auch hier führt eine differenziertere Betrachtung der Glykogenwerte zu folgenden Ergebnissen:

Die älteren Patienten erreichten signifikant höhere Blutglykogenwerte als die jüngeren. Die Patienten im 5. Lebensjahrzehnt ($n = 3$) erreichten im Durchschnitt Blutglykogenspitzenwerte von 7,04 mg/100 ml, die im 6. Lebensjahrzehnt ($n = 8$) 7,26 mg/100 ml und die im 7. und 8. ($n = 4$) 9,79 mg/100 ml. Die Blutglykogenspitzenwerte der 70-80 jährigen Patienten lagen im Durchschnitt um 26 % über den Werten der übrigen Patienten, der Unterschied ist mit $p < 0,01$ signifikant.

Patienten mit einer Diabetesdauer von 5 Jahren und mehr erreichten durchschnittliche Blutglykogenspitzenwerte von 8,38 mg/100 ml ($n = 8$), während die Patienten mit frisch entdecktem Diabetes oder einer Diabetesdauer bis zu 5 Jahren nur einen durchschnittlichen Spitzenwert von 7,40 mg/100 ml ($n = 6$) erreichten. Auch dieser Unterschied ist mit $p < 0,05$ signifikant. Bei einer Betrachtung hinsichtlich des Körpergewichts erreichten die stark adipösen Patienten (Pat. 3, 6, 10, 11, 13) mit einem durchschnittlichen Glykogenspitzenwert von 9,49 mg/100 ml im Vergleich zum Durchschnittswert der übrigen Patienten ($n = 10$) von 7,12 mg/100 ml um 33 % signifikant ($p < 0,01$) höhere Werte.

Die Werte der freien Fettsäuren (Abb. 2, Tab. 13) lagen zum überwiegenden Teil an der oberen Grenze der Norm. Sie waren am Tag der Aufnahme um etwa 100 % höher als am Entlassungstag und fielen signifikant in Richtung auf den Wert bei Entlassung ab.

Die Lactatwerte (Abb. 2, Tab. 14) verhielten sich ähnlich wie in der Gruppe der mit Insulin eingestellten Patienten. Der Mittelwert am Tag der Aufnahme war um 45 % höher als am

Tag der Entlassung und näherte sich diesem kontinuierlich an. Der Unterschied der Mittelwerte ist mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

Der Blutglucosemittelwert (Abb. 2, Tab. 15) lag zu Beginn des stationären Aufenthaltes um 46 % höher als bei dessen Ende, der Unterschied ist mit $p < 0,01$ signifikant. Die Blutzuckerspitzenwerte lagen in dieser Gruppe im Mittel um rund 40 % niedriger als bei den mit Insulin eingestellten Patienten.

Es zeigte sich während der ganzen Dauer der Verlaufsstudie ein relativ konstanter, erhöhter Seruminsulinspiegel. Die Einzelwerte streuten stark. Es ließ sich keine signifikante Schwankung des Seruminsulinspiegels während des Beobachtungszeitraumes feststellen.

c) bei mit Diät allein eingestellten Patienten

Aus Abb. 2 und Tab. 12 ist ersichtlich, daß der Blutglykogenmittelwert am Tag der Aufnahme um 140 % im Vergleich zum Normalwert (6,51 mg/100 ml gegenüber 2,73 mg/100 ml) erhöht war. Auch hier fiel der Mittelwert während des klinischen Aufenthaltes nahezu linear ab und erreichte am 30. Tag einen, den beiden anderen Gruppen entsprechenden Wert (etwa um 54 % gegenüber dem Normalwert erhöht). Der Abfall der Blutglykogenmittelwerte ist untereinander mit $p < 0,05$ signifikant.

Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe lag bei 66 Jahren. Der älteste Patient der Gruppe mit 82 Jahren erreichte bei frisch entdecktem Diabetes mit 8,02 mg/100 ml einen um 29 % über dem Durchschnittswert liegenden Blutglykogenspitzenwert. Eine weitere Aufschlüsselung kann wegen der geringen Anzahl der untersuchten Patienten nicht erfolgen.

Die Werte der freien Fettsäuren (Abb. 2, Tab. 13) lagen an der oberen Grenze der Norm. Der Mittelwert lag am Tag der

Aufnahme um etwa 35 % über dem Wert am Entlassungstag. Die Lactatwerte (Abb. 2, Tab. 14) gleichen denen der beiden anderen Gruppen. Der Mittelwert lag am Tag der Aufnahme um 69 % über dem am Tag der Entlassung und näherte sich diesem während des klinischen Aufenthaltes laufend an. Der Unterschied der Mittelwerte war mit $p < 0,005$ signifikant. Der Mittelwert der Blutglucose lag am Aufnahmetag um 51 % höher als am Tag der Entlassung (Abb. 2, Tab. 15); der Unterschied war mit $p < 0,01$ signifikant.

Es ergab sich auch hier ein relativ konstanter, erhöhter Seruminsulinspiegel während der ganzen Dauer des Beobachtungszeitraumes (Abb. 2, Tab. 16). Es bestand eine starke Streuung der Einzelwerte. Eine signifikante Schwankung des Insulinspiegels während des Kontrollzeitraumes ergab sich nicht.

d) Zusammenfassung der Resultate bei allen 3 Gruppen

Die Blutglykogenmittelwerte lagen bei allen 3 Gruppen signifikant über dem Normalwert (Abb. 2, Tab. 17). Sie waren am Tag der Aufnahme am stärksten erhöht (um 140-185 % des Normalwerts), fielen bis zum 30. Tag kontinuierlich ab und bildeten dann auf einem um 47-60 % gegenüber dem Normalwert erhöhten Wert ein Plateau aus, das sie auch während der restlichen Zeit des stationären Aufenthaltes nicht signifikant unterschritten. Der Blutglykogenspiegel war demnach bei schlechter Diabeteseinstellung sehr stark gegenüber dem Normalwert erhöht, sank mit der Therapie ab und blieb dann auf einem um etwa 50 % gegenüber dem Normalwert erhöhten Wert konstant. Dieser Verlauf der Glykogenwerte während des Beobachtungszeitraumes war bei Anwendung des T-Testes (Paarvergleich) statistisch signifikant. Die Gruppe der oral eingestellten Diabetiker erreichte die höchsten Blutglykogenspitzenwerte, die Gruppe der mit Insulin eingestellten den niedrigsten Plateauwert; dies scheint in Beziehung zu stehen mit dem Alter der Patienten. Auch bei der differenzierten

Betrachtung der Untergruppen ergab sich in jedem der Kollektive eine Korrelation zwischen dem Lebensalter der Patienten und der Blutglykogenkonzentration. Darüber hinaus ergaben sich signifikant gegenüber den Werten der übrigen Diabetiker erhöhte Blutglykogenspitzenwerte bei langer Diabetesdauer, bei Patienten mit diabetischen Spätschäden und bei Diabetikern mit ausgeprägter Adipositas.

Die Werte der freien Fettsäuren (Abb. 2, Tab. 17) fielen unterschiedlich aus. Bei den mit oralen Antidiabetika eingestellten Patienten ist der Mittelwert am Aufnahmetag um 91 %, bei den mit Diät allein eingestellten Patienten um 37 % höher als bei der Gruppe der mit Insulin eingestellten. Dieser Unterschied der Mittelwerte ist bei der erst- und drittgenannten Gruppe mit $p < 0,005$ signifikant; bei der zweit- und drittgenannten Gruppe ließ sich keine Signifikanz aufzeigen. Bei allen 3 Gruppen war der Mittelwert am Aufnahmetag am höchsten und fiel dann zur Norm ab.

Die Lactatwerte (Abb. 2, Tab. 17) verhielten sich in allen 3 Gruppen ähnlich. Sie waren am Aufnahmetag um 45-69 % höher als am Entlassungstag und fielen während des klinischen Aufenthaltes zum Normalwert ab. Diese Unterschiede der Mittelwerte waren mit $p < 0,05$ signifikant.

Die Mittelwerte der Blutglucose (Abb. 2, Tab. 17) waren bei allen 3 Gruppen am Aufnahmetag um 46-75 % höher als am Tag der Entlassung und fielen während der klinischen Therapie auf den Entlassungswert ab. Die insulinbehandelten Patienten hatten im Durchschnitt die höchsten Blutglucosewerte (248 mg %), während die mit oralen Antidiabetika (167 mg %) und die mit Diät allein behandelten Patienten (172 mg %) annähernd gleiche Blutglucosedurchschnittswerte hatten.

Der Seruminsulinspiegel blieb sowohl bei den mit oralen Antidiabetika, als auch bei den mit Diät allein eingestellten Diabetikern während des ganzen Beobachtungszeitraumes relativ konstant. Es zeigte sich keine signifikante Schwankung

des Seruminsulinspiegels während des Beobachtungszeitraumes.

3.) Ergebnisse bei praefinalen Patienten

a) bei einem Kollektiv von 14 Personen

(Glykogenbestimmung im Vollblut)

In dieser Patientengruppe befanden sich 13 Männer und eine Frau (48-80 Jahre); das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren.

Das Kollektiv läßt sich in 3 Untergruppen unterteilen; eine erste mit 8 Patienten mit Diabetes mellitus und einem davon unabhängigen, zusätzlichen schweren Krankheitsbild z.B. Herzinsuffizienz oder Malignom, eine zweite mit 4 Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden und eine dritte mit 2 Patienten mit chron. Lymphadenose und schwerer Herzinsuffizienz, jedoch ohne Diabetes mell. oder Leberparenchymschaden.

Die Werte in der ersten Untergruppe (Patienten mit Diabetes mell.) konnten bis in die 2. praefinale Woche zurückverfolgt werden; sie werden in Abbildung 3 und Tab. 21 dargestellt. In der Sterbewoche fanden sich überraschend hohe Blutglykogenwerte, im Mittel bei 21 mg/100 ml; Extremwerte von 30-40 mg/100 ml wurden beobachtet. Eine, sowie zwei Wochen praefinal zeigte diese Gruppe deutlich höhere Blutglykogenwerte als die Vergleichsgruppe der anderen Diabetiker. Die Differenz der Blutglykogenmittelwerte zwischen Sterbewoche und 1. praefinaler Woche war mit $p < 0,005$ statistisch signifikant. Um eine mögliche Verfälschung der Werte durch Exsikkose oder Anämie zu vermeiden, wurde der Glykogengehalt in μg Glykogen/g Hämoglobin berechnet. An dem beschriebenen Verhalten zeigte sich dadurch keine wesentliche Änderung (Abb. 3, Tab. 21). In der Sterbewoche fand sich ebenfalls ein Anstieg ($p < 0,01$) der vorher schon erhöhten Blutlactatwerte. Seruminsulin, Blutglucose und freie Fettsäuren zeigten während dieses Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Änderungen.

In den beiden anderen Untergruppen liegen nur Werte in der Sterbewoche vor (Tab. 24). Bei den 4 Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden ergab sich ein extrem hoher Blutglykogenmittelwert von 45 mg/100 ml; ein Wert, der etwa das 17 fache des Normalwertes beträgt. Die höchsten Einzelwerte erreichten Pat. 9 und 10; diese beiden Patienten wiesen zusätzlich zu ihrem chronischen Leberparenchymschaden einen Diabetes mellitus auf (Tab. 18). Der Blutglykogenmittelwert dieser 4 Patienten mit Leberparenchymschaden ist in der Sterbewoche mit $p < 0,005$ signifikant höher als der der übrigen praefinalen Patienten. Bei Kontrolle der übrigen Stoffwechselfparameter fanden sich in dieser Untergruppe erhöhte FFS-Werte (im Mittel etwa das 2,6 fache des Mittelwertes der Untergruppe der Diabetiker) und hohe Seruminsulinwerte (hier ebenso etwa das 2,6 fache des Mittelwertes der erstgenannten Gruppe). Die Werte von Lactat und Blutglucose waren bei Pat. 9 und 10, den beiden Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus leicht erhöht, bei den beiden anderen Patienten im Normbereich.

Auch in der 3. Untergruppe fanden sich erhöhte Blutglykogenwerte in der Sterbewoche. Der Mittelwert war hier mit 11,5 mg/100 ml im Vergleich zu den beiden anderen Untergruppen am wenigsten stark erhöht. Die Werte der übrigen Stoffwechselfparameter lagen bei dieser Untergruppe im Normbereich.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Blutglykogenwerte bei diesem Kollektiv von 14 praefinalen Patienten im Vergleich zu den Werten der Patienten mit Hepatitis epidemica oder Diabetes mellitus stark erhöht waren. Die höchsten Werte erreichte die Gruppe der Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden, sehr hohe die der Patienten mit Diabetes mellitus und ebenfalls hohe Werte erreichten die beiden Patienten der 3. Untergruppe. Erhöht fanden sich die Lactatwerte in der Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus

und die FFS- und Insulinwerte bei den Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden.

Der durchschnittliche Blutglykogenwert der 14 beobachteten Patienten zeigte mit 26,58 mg/100 ml eine extensive Erhöhung gegenüber dem Normalwert von 2,37 mg/100 ml (Tab. 19).

b) bei einem Kollektiv von 9 Patienten

(Glykogenbestimmung im Vollblut und Serum)

Abschließend wurde bei 9 sehr schwer erkrankten Patienten Glykogen sowohl im Vollblut als auch im Serum bestimmt, um eine Aussage über die Lokalisation des Glykogens auch bei den zu erwartenden extrem hohen Werten zu erhalten (Tab. 26). Das Durchschnittsalter lag bei 69 Jahren. 7 der Patienten verstarben während der stationären Behandlung (Pat. 1-7), ein Patient (Pat. 8) wurde moribund bei inoperablem Malignom entlassen, ein weiterer Patient (Pat. 9) konnte trotz sehr schwerem Leberparenchymschaden in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden.

Im Vergleich zum vorher beobachteten Kollektiv enthielt dieses Kollektiv keinen Patienten mit Diabetes mellitus. 5 Patienten wiesen schwere Leberparenchymschäden auf (Pat. 1, 2, 3, 7, 9). Patient 4, 5, 6, 8 boten unterschiedliche Diagnosen und sind der 3. Untergruppe des vorangestellten Kollektives vergleichbar (Tab. 25).

Der Blutglykogenmittelwert des Kollektivs lag in der Sterbewoche mit 17,5 mg/100 ml und in der 1. praefinalen Woche mit 12,0 mg/100 ml um 540 bzw. 340 % eindeutig über dem Mittelwert bei Normalpersonen. Die Untergruppe der Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden lag auch diesmal mit einem Glykogenmittelwert von 22,52 mg/100 ml in der Sterbewoche signifikant ($p < 0,01$) über dem Mittelwert von 11,20 mg/100 ml der übrigen Patienten des Kollektivs.

Keiner der Patienten war dem klinischen Befund nach exsikiert, einige anämisch. Es wurden außerdem die Werte des Hä-

moglobins, der Erythrocyten- und Leukocytenzahl und der Hämatokritwert zusammengestellt (Tab. 25). Um eine mögliche Verfälschung der Werte durch Exsikkose oder Anämie zu vermeiden, wurde wiederum der Glykogengehalt in μg Glykogen/g Hb berechnet. Es ergab sich ebenfalls kein Anhalt für eine Beziehung zwischen der Leukocytenzahl und der Höhe des Blutglykogens. Auch MUCK (29) konnte bei Untersuchungen über eine mögliche Beziehung zwischen Leukocytenzahl und Blutglykogenkonzentration keine Korrelation der beiden Parameter aufzeigen.

Die Bestimmung des Blutglykogens im Serum ergab auch bei diesen hohen Blutglykogenkonzentrationen nur einen Glykogenmittelwert im Serum von 0,07 mg/100 ml (Tab. 26). Dies entspricht im Durchschnitt einem Anteil von weniger als 0,5 % des in einer Blutprobe vorliegenden Glykogens. Dieser Wert liegt innerhalb der Fehlerbreite der Methode und kann demnach vernachlässigt werden.

Tab. 1 BLUTGLYKOGENBESTIMMUNGEN (mg %) BEI 25 PATIENTEN MIT
HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Tag d. 1.Woche 2.Woche 3.Woche 4.Woche 5.Woche 6.Woche 7.Woche
Nr. Aufn.

1	5,68	7,20	8,64	5,07	5,10	3,80	3,20	3,00
2	5,20	8,60	7,92	6,40	3,60	3,32	2,90	2,97
3	4,80	5,00	4,64	8,32	4,80	3,88	3,00	3,04
4	8,04	10,60	7,30	6,00	4,20	3,20	2,91	3,00
5	8,41	11,35	8,20	6,80	6,48	3,15	2,96	3,08
6	5,60	6,67	7,92	4,20	3,10	2,72	2,86	2,90
7	4,40	5,12	4,80	3,40	2,90	3,20	2,60	2,80
8	4,48	5,16	7,10	3,80	3,20	2,40	2,75	2,60
9	4,80	7,20	4,40	4,12	2,90	3,02	3,10	3,00
10	4,08	4,98	6,30	4,20	3,98	3,31	2,44	2,50
11	4,16	4,80	6,80	4,27	4,45	3,93	2,38	2,72
12	4,90	5,39	6,00	4,55	3,80	2,84	2,77	2,90
13	4,80	4,86	6,12	5,00	4,50	3,70	3,30	3,21
14	4,40	6,32	5,74	4,92	3,56	2,61	2,50	2,55
15	4,88	6,90	5,88	4,60	3,42	3,40	2,80	2,62
16	5,03	6,45	6,99	4,87	3,23	3,02	2,97	3,06
17	4,67	5,80	6,03	4,05	3,19	3,23	3,04	3,20
18	6,50	6,92	7,82	4,80	3,70	3,40	3,31	3,40
19	4,80	5,76	6,90	4,78	4,20	3,90	3,21	3,06
20	4,20	5,90	4,68	3,70	3,12	2,53	2,70	2,40
21	5,10	4,70	6,89	3,94	3,32	3,40	2,70	2,75
22	4,67	4,52	5,90	6,23	4,29	4,34	3,21	3,10
23	5,63	6,42	7,30	4,98	4,75	3,60	3,21	2,90
24	5,02	6,72	5,80	4,90	3,61	3,27	3,33	3,01
25	4,20	4,87	6,00	5,10	3,92	3,68	3,12	3,28
$\bar{x}$	5,14	6,33	6,56	5,32	3,89	3,32	2,93	2,92
s	$\pm 1,06$	$\pm 1,67$	$\pm 1,01$	$\pm 1,13$	$\pm 0,79$	$\pm 0,46$	$\pm 0,27$	$\pm 0,24$
s _x	$\pm 0,21$	$\pm 0,34$	$\pm 0,26$	$\pm 0,23$	$\pm 0,01$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$

Tab. 2 BLUTGLYKOGENBESTIMMUNGEN (mg/100 ml) BEI 30 PATIENTEN
MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Lebens- jahre	Tag d. Aufn.	5. $\pm$ 1.Wo.	15. $\pm$ 2.-3.	25. $\pm$ 3.-4.	35. $\pm$ 5.Wo.	45. $\pm$ 6.-7.	55. $\pm$ 8.Wo.	65. $\pm$ 9.-10.Wo.	Tag
1	37	5,72	5,87	4,85	4,40	4,77	3,49	2,98		
2	33	4,95	5,02	5,85	5,57	4,12	2,79			
3	22	4,84	4,97	4,93	4,72	3,58				
4	21	4,36	4,47	6,69	5,34	4,18	3,46	2,92		
5	33	4,97	6,15	5,40	4,06	3,71				
6	17	7,23	8,34	11,94	6,89	5,80	3,26	3,02	2,89	
7	62	6,65	7,14	6,35	5,79	5,02	4,08			
8	48	4,65	5,22	5,08	4,76	3,31	2,98	2,91		
9	20	4,00	6,59	6,98	5,02	3,86	2,68			
10	27	4,81	6,29	5,42	4,59	3,38	2,92			
11	28	6,81	5,81	6,97	4,93	3,42	2,94			
12	41	5,45	6,41	7,00	5,38	4,01	3,17			
13	53	6,42	6,84	7,77	5,77	4,41	4,16			
14	56	5,05	6,85	6,41	4,68	3,92	3,02			
15	47	6,51	5,64	6,56	4,49	3,32				
16	41	8,00	9,71	7,94	6,57	4,02				
17	29	4,46	4,74	5,36	3,02	2,85	2,79			
18	15	4,73	5,20	5,85	4,08	3,24				
19	22	5,28	5,68	6,67	5,22	4,28	3,00			
20	27	4,84	5,19	5,66	3,00	2,90	2,82			
21	20	4,38	5,50	5,48	3,54	3,08	3,82			
22	27	6,09	5,38	7,80	4,09	3,10				
23	23	4,91	4,56	4,97	3,25	2,78				
24	26	5,72	5,34	5,43	4,76	3,52	2,99			
25	19	6,05	6,74	7,22	5,42	3,68	2,98			
26	21	8,20	8,80	8,70	5,68	4,52	3,21			
27	29	5,56	6,08	5,77	4,48	3,23				
28	22	6,45	7,21	6,88	4,94	3,17				
29	31	4,85	6,44	5,89	5,49	3,87	3,26	2,67	2,67	
30	73	7,00	7,21	6,88	6,40	4,33	3,76	3,35		
$\bar{x}$	32	5,67	6,19	6,49	4,87	3,76	3,21	2,97	2,78	
s		$\pm 1,10$	$\pm 1,22$	$\pm 1,44$	$\pm 0,97$	$\pm 0,72$	$\pm 0,57$	$\pm 0,22$	$\pm 0,11$	
s_x		$\pm 0,20$	$\pm 0,20$	$\pm 0,26$	$\pm 0,17$	$\pm 0,13$	$\pm 0,12$	$\pm 0,08$	$\pm 0,07$	

Tab. 3 BESTIMMUNG DER FREIEN FETTSÄUREN (mval/l) BEI
30 PATIENTEN MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.-tag	5. $\pm$ 1.Wo.	15. $\pm$ 2.-3.	25. $\pm$ 3.-4.	35. $\pm$ 5.Wo.	45. $\pm$ 6.-7.	55. $\pm$ 8.Wo.	65. $\pm$ Tag 9.-10.Wo.
1	1,29	0,45	0,55	0,65		0,76	0,30	
2	0,70	0,82	0,61	0,50	0,37	0,23		
3	0,25	0,41	0,51	0,19	0,10			
4	0,75	0,36	0,19	0,38	0,30	0,39	0,12	
5	0,72	0,84	0,30	0,96	0,74			
6	2,51	0,46	1,68	0,95	0,70	0,30	0,52	0,27
7	0,18	0,39	0,70	0,59	0,58	0,46		
8	0,56	0,46	0,20	0,51	0,43	0,68	0,54	
9	1,14	0,13	0,70	0,52	0,35	0,23		
10	1,00	0,70	0,51	0,22	0,63	0,52		
11	1,64	0,79	1,05	0,33	0,72	0,30		
12	0,94	0,57	0,10	0,44	0,38	0,42		
13	0,98	1,15	1,51	0,11	0,42	0,45		
14	0,89	1,18	1,05	1,09	0,87	0,46		
15	0,73	0,90	0,51	0,38	0,45			
16	1,13	0,50	0,38	0,46	0,35			
17	1,16	1,28	1,64	0,68	0,26	0,28		
18	0,89	0,58	1,32	0,33	0,29			
19	0,19	0,58	0,60	0,46	0,12	0,45		
20	2,29	1,48	0,76	1,27	0,43	0,16		
21	0,71	0,64	0,39	0,43	0,22	0,13		
22	0,36	1,04	0,98	0,08	0,46			
23	1,27	0,14	0,37	0,63	0,42			
24	1,13	1,15	0,60	1,36	0,25	0,54		
25	0,75	0,33	0,13	0,27	0,33	0,48		
26	0,83	0,52	0,19	0,42	0,38	0,39		
27	0,72	0,64	0,43	0,68	0,55			
28	1,81	0,86	0,18	0,51	0,42			
29	0,89	1,01	1,53	1,24		0,71		0,40
30	1,98	0,63	0,12	0,33	0,17	0,70	0,46	
$\bar{x}$	1,01	0,70	0,66	0,57	0,42	0,43	0,39	0,36
s	$\pm 0,56$	$\pm 0,34$	$\pm 0,47$	$\pm 0,34$	$\pm 0,19$	$\pm 0,18$	$\pm 0,18$	$\pm 0,10$
s_x	$\pm 0,10$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,08$	$\pm 0,07$

Tab. 4 BESTIMMUNG DER BLUTGLUCOSE (mg %) BEI 30 PATIENTEN
MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.- tag	5. Δ 1.Wo.	15. Δ 2.-3.	25. Δ 3.-4.	35. Δ 5.Wo.	45. Δ 6.-7.	55. Δ 8.Wo.	65. Δ Tag 9.-10.Wo.
1	82	84	120	86	93	116	90	
2	94	86	84	94	91	110		
3	96	80	91	92	100			
4	95	100	95	112	103	95	99	
5	86	99	103	96	98			
6	83	117	103	86	104	87	81	67
7	97	80	120	112	111			
8	101	115	105	90	88	100	95	
9	94	117	87	89	80	81		
10	101	88	102	86	94	90		
11	105	86	99	95	88	86		
12	98	93	102	98	86	89		
13	249	202	156	239	114	132		
14	92	86	77	126	50	101		
15	104	83	93	96	98			
16	85	90	91	86	68			
17	96	85	97	102	117	119		
18	85	103	77	107	102			
19	95	91	96	80	126	112		
20	100	96	88	73	94	86		
21	86	94	69	55	95	86		
22	86	91	103	85	90			
23	84	76	99	98	82			
24	100	94	76	88	95	92		
25	96	102	84	84	87	81		
26	76	89	93	89	94	86		
27	94	86	89	92	87			
28	82	90	89	96	94			97
29	98	112	95	96	120	118	114	
30	125	122	118	114	118	68	86	
$\bar{x}$	99	98	97	98	96	97	94	82
s	$\pm 29,6$	$\pm 23,1$	$\pm 16,5$	$\pm 36,6$	$\pm 15,3$	$\pm 34,0$	$\pm 11,7$	$\pm 22,3$
s_x	$\pm 5,4$	$\pm 4,3$	$\pm 3,0$	$\pm 6,6$	$\pm 2,8$	$\pm 7,6$	$\pm 4,8$	$\pm 15,8$

Tab. 5 INSULINBESTIMMUNGEN ($\mu\text{E}/\text{ml}$) BEI 30 PATIENTEN MIT

HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.- tag	5. $\triangle$ 1.Wo.	15. $\triangle$ 2.-3.	25. $\triangle$ 3.-4.	35. $\triangle$ 5.Wo.	45. $\triangle$ 6.-7.	55. $\triangle$ 8.Wo.	65. $\triangle$ Tag 9.-10.Wo.
1	17	19	81	67	-	90	42	
2	65	30	93	28	15	23		
3	108	146	119	49	38			
4	17	59	10	98	356	55	44	
5	14	117	295	23	144			
6	9	32	105	35	22	46	40	47
7	103	193	19	48	38	24		
8	56	16	123	15	-	11	18	
9	18	173	34	23	9	10		
10	30	56	11	14	22	20		
11	-	17	48	17	29	31		
12	24	12	181	42	28	33		
13	28	41	52	210	48	43		
14	40	135	32	65	28	86		
15	57	26	18	57	37			
16	26	38	29	52	27			
17	31	48	67	-	103	24		
18	32	46	36	40	25			
19	46	11	-	35	152	28		
20	35	25	56	8	23	174		
21	31	63	104	77	105	38		
22	10	12	43	10	17			
23	83	95	12	15	62			
24	24	20	90	15	18	21		
25	18	29	33	9	35	53		
26	19	28	106	50	38	29		
27	24	56	18	35	34			
28	27	42	23	36	74			
29	50	32	12	26	81	-	56	17
30	7	17	99	18	27	10	61	
$\bar{x}$	36,17	54,46	67,20	41,96	58,39	42,95	43,50	32,00
s	$\pm 26,07$	$\pm 49,54$	$\pm 61,57$	$\pm 39,18$	$\pm 69,33$	$\pm 38,02$	$\pm 15,01$	$\pm 21,11$
s_x	$\pm 4,83$	$\pm 9,04$	$\pm 11,42$	$\pm 7,27$	$\pm 13,09$	$\pm 8,50$	$\pm 6,12$	$\pm 14,86$

Tab. 6 WERTE DER SERUMGLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE (mU/ml)
BEI 30 PATIENTEN MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.-tag	5. $\triangle$ 1.Wo.	15. $\triangle$ 2.-3.	25. $\triangle$ 3.-4.	35. $\triangle$ 5.Wo.	45. $\triangle$ 6.-7.	55. $\triangle$ 8.Wo.	65. $\triangle$ Tag 9.-10.Wo.
1	540	181	310	51	48	13	-	
2	191	390	312	60	29	19		
3	356	-	135	72	12			
4	408	382	276	18	8	-	-	
5	192	12	23	18	14			
6	680	588	522	158	6	14	28	10
7	1296	658	58	14	7	50	9	
8	98	150	23	58	146	208	24	
9	382	190	50	-	13	-		
10	554	362	18	31	15	-		
11	590	604	120	90	42	12		
12	460	116	19	-	15	-		
13	276	330	620	37	12	14		
14	710	524	-	108	44	10		
15	242	216	44	20	12			
16	520	354	78	31	7			
17	530	700	406	66	15	9		
18	188	100	20	21	17			
19	102	51	12	-	10	-		
20	636	606	136	53	29	10		
21	708	242	79	33	22	18		
22	116	48	8	-				
23	140	54	17	15	-			
24	350	138	40	-	15	-		
25	692	250	121	33	11	-		
26	284	108	54	24	6	-		
27	268	85	23	9	10			
28	548	310	26	8	7			
29	928	222	32	78	62	43	28	20
30	1460	244	190	98	30	32	19	
$\bar{x}$	482	283	130	45	24	34	22	15
s	± 326	± 202	± 162	± 37	± 28	± 54	± 8	± 7
s_x	± 59	± 38	± 30	± 7	± 5	± 15	± 4	± 5

Tab. 7 WERTE DER SERUMGLUTAMAT-OXALAZETAT-TRANSAMINASE (mU/ml)
BEI 30 PATIENTEN MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.- tag	5. $\triangle$ 1.Wo.	15. $\triangle$ 2.-3.	25. $\triangle$ 3.-4.	35. $\triangle$ 5.Wo.	45. $\triangle$ 6.-7.	55. $\triangle$ 8.Wo.	65. $\triangle$ 9.-10.Wo.	Tag
1	272	185	226	88	25	8	-		
2	160	230	134	24	17	19			
3	398	-	34	64	8				
4	294	268	254	26	10	-	-		
5	36	22	10	16	7				
6	740	520	548	42	20	22	17	11	
7	1000	448	32	13	16	20	8		
8	81	90	14	36	70	70	12		
9	362	147	29	-	16	-			
10	588	200	28	23	14	-			
11	340	424	36	36	22	9			
12	172	22	11	-	14	-			
13	312	262	308	14	10	7			
14	762	556	-	110	38	13			
15	252	172	26	16	9				
16	358	150	26	13	11				
17	366	520	364	44	14	10			
18	72	33	19	24	13				
19	58	29	13	-	11	-			
20	390	400	46	24	17	9			
21	692	127	42	37	19	15			
22	70	32	10	10	-				
23	52	25	10	13	-				
24	250	56	13	-	13	-			
25	346	502	59	21	9	-			
26	220	78	44	18	9	-			
27	242	35	16	5	11				
28	580	130	18	9	13				
29	726	38	29	51	38	23	18	14	
30	692	320	192	116	40	35	29		
$\bar{x}$	365	209	89	34	19	20	17	13	
s	$\pm$ 253	$\pm$ 179	$\pm$ 131	$\pm$ 26	$\pm$ 14	$\pm$ 17	$\pm$ 8	$\pm$ 2	
s_x	$\pm$ 46	$\pm$ 33	$\pm$ 24	$\pm$ 5	$\pm$ 3	$\pm$ 5	$\pm$ 4	$\pm$ 1	

Tab. 8 WERTE DER GLUTAMAT-DEHYDROGENASE (mU/ml) BEI
30 PATIENTEN MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.- tag	5. Δ 1.Wo.	15. Δ 2.-3.	25. Δ 3.-4.	35. Δ 5.Wo.	45. Δ 6.-7.	55. Δ 8.Wo.	65. Δ Tag 9.-10.Wo.
1	5,3	8,0	7,1	5,1	2,0	0,5	-	
2	6,3	5,8	7,0	1,2	1,7	0,8		
3	7,1	-	0,9	2,9	0,5			
4	6,5	6,4	7,5	1,0	0,8	-	-	
5	4,9	1,4	1,1	6,0	0,5			
6	16,7	-	11,1	2,6	1,6	0,9	-	0,8
7	21,6	17,0	1,7	1,2	0,9	0,6	0,7	
8	4,1	-	2,1	3,7	8,0	6,9	-	
9	7,5	4,1	1,5	-	0,5	-		
10	31,2	10,9	5,3	1,7	1,2			
11	19,2	6,1	3,2	3,1	0,8	0,4		
12	1,3	2,9	0,8	-	0,6	-		
13	-	12,7	-	0,9	1,3	0,7		
14	48,0	29,8	-	2,1	2,0	0,7		
15	2,3	7,1	2,2	1,0	0,5			
16	11,7	7,5	1,3	1,6	0,9			
17	8,8	8,4	5,8	1,4	0,6	1,2		
18	5,0	2,1	1,7	1,1	2,5			
19	3,2	2,1	0,6	-	0,8	-		
20	26,4	17,0	4,1	2,0	1,0	0,5		
21	3,2	3,6	1,1	2,3	0,5	0,7		
22	2,8	1,0	0,6	0,5	-			
23	4,8	3,2	-	1,1	-			
24	9,6	2,9	1,2	-	0,5	-		
25	12,1	12,0	2,2	0,4	0,3	-		
26	7,2	-	1,7	0,9	-	-		
27	5,4	1,4	0,4	0,6	-			
28	13,2	3,3	0,9	2,1	0,8			
29	16,0	1,8	1,0	3,2	2,1	1,3	1,6	1,0
30	14,0	7,2	6,4	3,6	1,2	1,9	0,5	
$\bar{x}$	12,4	7,2	3,0	2,1	1,3	1,3	0,9	0,9
s	$\pm 10,2$	$\pm 6,5$	$\pm 2,8$	$\pm 1,4$	$\pm 1,4$	$\pm 1,7$	$\pm 0,6$	$\pm 0,1$
s_x	$\pm 1,9$	$\pm 1,3$	$\pm 0,5$	$\pm 0,3$	$\pm 0,2$	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,1$

Tab. 9 WERTE DES GESAMTBILIRUBINS (mg %) BEI 30 PATIENTEN
MIT HEPATITIS EPIDEMICA

Pat. Nr.	Aufn.- tag	5. $\triangle$ 1.Wo.	15. $\triangle$ 2.-3.	25. $\triangle$ 3.-4.	35. $\triangle$ 5.Wo.	45. $\triangle$ 6.-7.	55. $\triangle$ 8.Wo.	65. $\triangle$ Tag 9.-10.Wo.
1	18,30	10,60	6,90	3,30	2,12	1,23	-	
2	10,00	6,20	4,48	1,83	1,50	1,12		
3	7,08	-	1,71	1,24	-			
4	4,96	3,54	1,59	1,48	1,12	1,24	-	
5	4,48	3,19	1,77	1,59	1,32			
6	10,60	11,80	20,95	4,84	3,53	1,83	1,65	0,67
7	11,80	10,00	2,60	1,77	1,89	1,57	1,12	
8	6,37	3,50	1,58	1,06	1,26	1,46	1,12	
9	6,08	2,54	1,24	-	0,71	-		
10	8,26	9,15	2,30	1,50	1,18	-		
11	8,73	8,61	2,22	2,30	1,82	0,81		
12	3,48	2,06	1,00	-	0,98	-		
13	5,66	5,84	3,71	1,30	0,79	1,18		
14	11,15	12,12	-	2,97	1,77	1,00		
15	14,05	6,49	1,99	1,65	1,00			
16	7,06	3,54	2,01	1,32	0,99			
17	7,04	9,68	14,45	4,19	1,77	1,41		
18	2,83	1,48	0,85	0,70	-			
19	2,18	1,30	1,20	0,68	0,53	-		
20	10,74	9,88	2,93	1,59	1,53	0,85		
21	5,01	1,58	1,09	0,73	0,65	0,53		
22	4,25	1,65	0,73	0,65	-			
23	4,31	2,60	1,12	1,00	-			
24	4,66	4,50	0,77	-	0,71	-		
25	4,18	2,65	1,06	1,27	0,70	-		
26	18,88	4,66	2,36	1,96	1,26	-		
27	1,53	0,91	0,60	0,53	0,53			
28	11,55	5,07	2,20	1,12	1,47			
29	5,33	3,66	1,50	1,00	0,71	0,70	0,64	0,70
30	24,54	18,00	6,61	3,85	2,28	2,48	1,20	
$\bar{x}$	8,17	5,75	3,20	1,74	1,31	1,24	1,14	0,68
s	$\pm 5,30$	$\pm 4,18$	$\pm 4,38$	$\pm 1,12$	$\pm 0,67$	$\pm 0,50$	$\pm 0,35$	$\pm 0,02$
s_x	$\pm 0,96$	$\pm 0,77$	$\pm 0,81$	$\pm 0,21$	$\pm 0,13$	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,01$

Tab. 10 BESTIMMUNGEN VON BLUTGLYKOGEN, FREIEN FETTSÄUREN, INSULIN
UND BLUTGLUCOSE BEI HEPATITIS EPIDEMICA ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Blutabnahme	n	Blutglyko- gen in mg/ 100 ml	FFS in mval/l	Insulin in $\mu\text{E/ml}$	Blutglu- cose in mg %
am Tag d. Aufn.	30	$5,67 \pm 0,20$	$1,01 \pm 0,10$	$36,17 \pm 4,83$	$99 \pm 5,4$
am 5.Tag (± 1 Tag)	30	$6,19 \pm 0,20$	$0,70 \pm 0,06$	$54,46 \pm 9,04$	$98 \pm 4,3$
" 15. " (± 2 Tage)	30	$6,49 \pm 0,26$	$0,66 \pm 0,08$	$67,20 \pm 11,42$	$97 \pm 3,0$
" 25. " (")	30	$4,87 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,06$	$41,96 \pm 7,27$	$98 \pm 6,6$
" 35. " (")	29	$3,76 \pm 0,13$	$0,42 \pm 0,03$	$58,39 \pm 13,09$	$96 \pm 2,8$
" 45. " (± 3 Tage)	21	$3,21 \pm 0,12$	$0,43 \pm 0,03$	$42,45 \pm 8,50$	$97 \pm 7,6$
" 55. " (")	6	$2,97 \pm 0,08$	$0,39 \pm 0,08$	$43,50 \pm 6,12$	$94 \pm 4,8$
" 65. " (")	2	$2,78 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,07$	$32,00 \pm 14,86$	$82 \pm 15,8$

LABORBEFUNDE BEI 30 PATIENTEN MIT
HEPATITIS EPIDEMICA ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Blutabnahme	n	SGOT in I.E.	SGPT in I.E.	GluDH in I.E.	Gesamtbilir. in mg %
am Tag d. Aufn.	30	365 ± 46	482 ± 59	$12,4 \pm 1,9$	$8,17 \pm 0,96$
" 5.Tag (± 1 Tag)	29	209 ± 33	283 ± 38	$7,2 \pm 1,3$	$5,75 \pm 0,77$
" 15. " (± 2 Tage)	29	89 ± 24	130 ± 30	$3,0 \pm 0,5$	$3,20 \pm 0,81$
" 25. " (")	26	34 ± 5	45 ± 7	$2,1 \pm 0,3$	$1,74 \pm 0,21$
" 35. " (")	26	19 ± 3	24 ± 5	$1,3 \pm 0,2$	$1,31 \pm 0,13$
" 45. " (± 3 Tage)	13	20 ± 5	34 ± 15	$1,3 \pm 0,4$	$1,24 \pm 0,13$
" 55. " (")	5	17 ± 4	22 ± 4	$0,9 \pm 0,3$	$1,14 \pm 0,16$
" 65. " (")	2	13 ± 1	15 ± 5	$0,9 \pm 0,1$	$0,68 \pm 0,01$

Tab. 11 a

Klinische Daten bei 15 mit Insulin und Diät eingestellten Diabetikern

Pat. Nr.	Leb.- jahre	Größe in cm	Gew. kg	Diabetes- dauer i. Jahren	Ins./die bei Auf- nahme	Ins./die bei Ent- lassung	Komplikationen (Mikroangio- pathie)
1	18	169	62	8	36 E	36 E	
2	28	170	50	3	52 E	48 E	
3	46	181	69	22	40 E	36 E	Retinopath. diab. St. I
4	57	174	74	6	44 E	44 E	Retinopath. diab. St. I
5	60	178	71	32	56 E	36 E	Kimmelstr.- Wilson Sy. Retinopath. diab. St. I
6	42	168	62	16	44 E	44 E	Kimmelst.- Wilson Sy. Retinopath. diab. St. III
7	57	165	65	16	56 E	48 E	
8	42	173	59	11	40 E	56 E	Retinopath. diab. St. I-II
9	23	180	64	frisch entdeckt	24 E	20 E	
10	27	178	67	"	32 E	36 E	
11	38	173	68,5	"	32 E	28 E	
12	23						
13	65	174	75	5	36 E	36 E	
14	69	172	67,5	15	32 E	24 E	Retinopath. diab. St. I-II
15	36	184	73	4	80 E	64 E	

Tab. 11 b

Klinische Daten bei 15 mit oralen Antidiabetika und Diät
eingestellten Diabetikern

Pat. Nr.	Lebens- jahre	Größe in cm	Gewicht in kg	Diab.Dauer in Jahren	Therapie/die bei Aufnahme	Therapie/die bei Entlassung
1	67	175	79	12	3 Euglucon 5	3 Euglucon 5 3 Silubin Re- tard
2	70	164	65	frisch entdeckt	1 Euglucon 5	1 Euglucon 5
3	64	180	95	10	2 Euglucon 5 2 Silubin R	3 Euglucon 5 6 Silubin Re- tard
4	69	162	67	3	3 Artosin 0,5	3 Artosin 0,5
5	52	172	75	frisch entdeckt	2 Euglucon 5	2 Euglucon 5
6	80	162	70	10	2 Euglucon 5	3 Euglucon 5
7	61	173	73	21	3 Euglucon 5	3 Euglucon 5 4 Silubin Re- tard
8	67					
9	53	160	59,5	1	1 Euglucon 5	1 Euglucon 5 2 Silubin Re- tard
10	69	169	79	12	2 Euglucon 5 3 Silubin R	2 Euglucon 5 3 Silubin Re- tard
11	79	158	68	20	1 Euglucon 5	0,5 Euglucon 5
12	63	167	63	12	3 Euglucon 5 4 Silubin R	3 Euglucon 5 4 Silubin Re- tard
13	71	168	73	4	3 Artosin 0,5	3 Artosin 0,5
14	57	165	65	14	3 Euglucon 5 3 Silubin R	3 Euglucon 5 1 Silubin Re- tard
15	60	166	72	4	2 Rastinon 0,5	2 Rastinon 0,5

Tab. 11 c

Klinische Daten bei 5 nur mit Diät eingestellten Diabetikern

Pat. Nr.	Lebens- jahre	Größe in cm	Gewicht in kg	Diab.Dauer in Jahren	Therapie/die bei Aufnahme	Therapie/die bei Entlassung
1	82	175	73	frisch entd.	18 BE	15 BE
2	65	159	73	" "	9 BE	12 BE
3	57	156	58	" "	14 BE	14 BE
4	65	151	65	2	12 BE	12 BE
5	62	172	81	" "	16 BE	16 BE

Tab. 12 BESTIMMUNGEN DES BLUTGLYKOGENS (mg/100 ml) bei 15 MIT
INSULIN UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	6,30	6,45	6,26	5,09	4,97	4,59	4,00	3,68	3,65
2	6,07	5,90	5,75	5,32	4,68	3,68	3,70		
3	4,85	5,77	4,88	4,81	3,54				
4	9,84	8,79	8,09	7,41	5,69				
5	8,85	8,67	8,16	7,33	5,59	5,29	3,94	4,68	
6	8,16	6,53	5,36	4,89	4,56	4,21	4,23	4,20	
7	6,79	7,28	5,76	5,33	4,64	4,62			
8	7,52	7,02	5,84	5,13	4,78	4,64			
9	7,70	7,52	4,86	4,69	4,47				
10	6,87	5,98	6,78	4,86	4,50	4,21	3,84		
11	6,90	6,28	5,79	5,14	4,82	4,50			
12	6,20	5,94	5,63	4,70	4,21	3,85	3,82		
13	8,54	7,62	6,50	5,48	4,51	4,45			
14	10,18	8,89	6,96	5,62	5,21	4,85	4,82		
15	6,89	6,20	5,48	4,98	4,58	4,53			
$\bar{x}$	7,45	6,99	6,27	5,39	4,72	4,45	4,05	4,18	3,65
s	$\pm 1,62$	$\pm 1,01$	$\pm 1,01$	$\pm 0,85$	$\pm 0,65$	$\pm 0,43$	$\pm 0,38$	$\pm 0,50$	
s_x	$\pm 0,41$	$\pm 0,26$	$\pm 0,26$	$\pm 0,22$	$\pm 0,16$	$\pm 0,12$	$\pm 0,14$	$\pm 0,28$	

BESTIMMUNGEN DES BLUTGLYKOGENS BEI 5 MIT DIÄT EINGESTELLTEN
DIABETIKERN

1	8,02	7,56	7,00	6,94	6,68	5,31	4,00
2	6,26	5,95	5,73	5,51	4,98	4,76	4,30
3	6,28	6,02	5,64	5,75	4,90	4,52	4,48
4	6,89	5,99	5,30	4,98	4,75	4,70	
5	5,56	5,21	5,40	4,82	4,44	4,20	
$\bar{x}$	6,51	6,21	5,81	5,60	5,15	4,70	4,26
s	$\pm 0,93$	$\pm 0,60$	$\pm 0,68$	$\pm 0,84$	$\pm 0,88$	$\pm 0,40$	$\pm 0,24$
s_x	$\pm 0,41$	$\pm 0,26$	$\pm 0,30$	$\pm 0,37$	$\pm 0,39$	$\pm 0,18$	$\pm 0,12$

BESTIMMUNGEN DES BLUTGLYKOGENS (mg/100 ml) BEI 15 MIT
ORALEN ANTIDIABETIKA UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	7,91	7,74	6,29	5,57	5,98	4,57	4,50	4,52	4,36
2	7,63	8,40	7,07	6,14	5,21	4,14	4,00		
3	8,68	6,71	6,35	6,28	5,92	5,09	4,61		
4	5,68	5,20	4,86	4,15	3,86				
5	6,01	6,13	5,79	5,23	4,99				
6	12,37	9,96	7,50	5,92	4,90	4,50	4,58	4,54	
7	5,45	4,56	4,25	4,16	4,15	4,00	4,21	4,13	
8	7,00	7,21	6,88	6,40	4,33	3,76	3,35		
9	6,42	6,84	7,77	5,77	4,41	4,16			
10	7,98	6,67	5,85	5,52	5,26	4,74	4,72		
11	9,38	8,56	7,21	6,48	5,65	5,26	4,88	4,35	
12	8,00	6,14	5,16	5,04	4,66	4,52			
13	9,03	8,38	6,59	5,12	4,84	4,54			
14	7,24	6,85	6,08	5,56	5,21	4,72	4,27	4,32	
15	7,40	6,76	5,98	5,20	4,74	4,51			
$\bar{x}$	7,75	7,05	6,24	5,50	4,90	4,51	4,35	4,37	4,36
s	$\pm 1,73$	$\pm 1,38$	$\pm 0,98$	$\pm 0,73$	$\pm 0,57$	$\pm 0,42$	$\pm 0,46$	$\pm 0,16$	
s_x	$\pm 0,44$	$\pm 0,35$	$\pm 0,25$	$\pm 0,18$	$\pm 0,14$	$\pm 0,11$	$\pm 0,15$	$\pm 0,07$	

Tab. 13 BESTIMMUNGEN DER FREIEN FETTSÄUREN (mval/l) BEI 15 MIT
INSULIN UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	0,84	0,52	0,31	0,24	0,13	0,12	0,64	0,22	0,34
2	0,26	0,25	0,16	0,33	0,10	0,29	0,19		
3	0,13	0,15	0,40	0,22	0,08				
4	0,46	0,47	0,48	0,49	0,11				
5	0,18	0,32	0,28	0,09	0,35	0,24	0,37	0,21	
6	0,13	1,84	0,61	0,46	0,49	0,80	0,22	0,16	
7	0,59	0,23	0,27	0,28	0,28	0,24			
8	0,40	0,31	0,38	0,14	0,14	0,18			
9	0,26	0,18	0,13	0,36	0,14				
10	0,59	0,24	0,15	0,12	0,36	0,55	0,24	0,10	
11	0,98	0,17	0,24	0,15	0,16	0,21			
12	0,32	0,10	0,28	0,18	0,11	0,26	0,17		
13	0,32	0,43	0,73	0,62	0,43	0,92			
14	0,84	0,53	0,52	0,20	0,36	0,22	0,18		
15	0,16	0,18	0,32	0,28	0,24	0,22			
$\bar{x}$	0,43	0,39	0,35	0,28	0,23	0,35	0,28	0,17	0,34
s	$\pm 0,38$	$\pm 0,42$	$\pm 0,17$	$\pm 0,15$	$\pm 0,14$	$\pm 0,26$	$\pm 0,17$	$\pm 0,18$	
s_x	$\pm 0,09$	$\pm 0,10$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,07$	$\pm 0,06$	$\pm 0,09$	

BESTIMMUNGEN DER FREIEN FETTSÄUREN BEI 5 MIT DIÄT EINGESTELLTEN
DIABETIKERN

1	0,86	0,78	0,16	0,31	0,72	1,11	0,64
2	0,19	0,46	0,65	0,55	0,68	0,44	0,59
3	0,68	0,59	0,52	0,93	0,46	0,48	0,52
4	0,56	0,48	0,42	0,33	0,38	0,42	
5	0,66	0,70	0,46	0,54	0,42	0,38	0,45
$\bar{x}$	0,59	0,60	0,44	0,43	0,53	0,56	0,44
s	$\pm 0,25$	$\pm 0,14$	$\pm 0,18$	$\pm 0,11$	$\pm 0,16$	$\pm 0,31$	$\pm 0,15$
s_x	$\pm 0,11$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,04$	$\pm 0,07$	$\pm 0,13$	$\pm 0,07$

BESTIMMUNGEN DER FREIEN FETTSÄUREN (mval/l) BEI 15 MIT ORALEN
ANTIDIABETIKA UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	0,67	0,09	0,18	0,24	0,40	0,52	0,56	0,36	0,40
2	1,04	0,92	0,53	0,73	0,75	0,30	0,44		
3	0,66	1,07	0,51	0,28	1,33	0,75	0,61		
4	0,49	0,86	0,47	0,74	0,38				
5	0,88	0,76	0,58	0,57	0,54				
6	0,55	0,27	0,41	0,42	0,17	0,14	0,16	0,21	
7	0,79	0,52	0,42	0,39	0,46	0,72	0,66	0,42	
8	1,98	0,63	0,12	0,33	0,17	0,70	0,46		
9	0,98	1,15	1,51	0,11	0,42	0,45			
10	1,16	1,23	0,93	1,10	0,96	1,19	0,25		
11	1,28	1,02	0,46	0,48	0,64	1,26	0,84	0,38	
12	0,77	0,40	0,32	0,67	0,65	0,48			
13	0,60	0,30	0,78	0,22		0,32			
14	0,23	0,23	0,54	0,46	0,37	0,26	0,34	0,22	
15	0,17	0,63	0,27	0,28	0,49	0,21			
$\bar{x}$	0,82	0,67	0,53	0,47	0,55	0,56	0,48	0,32	0,40
s	$\pm 0,45$	$\pm 0,37$	$\pm 0,22$	$\pm 0,26$	$\pm 0,31$	$\pm 0,35$	$\pm 0,22$	$\pm 0,10$	
s_x	$\pm 0,11$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,04$	

Tab. 14 BESTIMMUNGEN DES BLUTLACTATS (mg %) BEI 15 MIT INSULIN
UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Auf.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	16,33	12,34	13,51	11,76	12,98	8,75	12,21	8,93	12,10
2	27,50	24,37	21,44	18,68	18,69	15,85	11,80		
3	23,60	16,21	11,63	13,27	10,75				
4	12,92	22,73	14,92	19,90	8,55				
5	24,85	21,26	14,92	14,33	9,50	12,60	8,30	8,20	
6	20,79	16,15	10,57	9,69	11,04	14,86	18,00	16,20	
7	6,75	10,10	11,39	10,80	13,40	8,60			
8	14,46	11,57	11,10	6,80	8,00	7,60			
9	12,36	9,00	8,90	8,30	8,80				
10	11,80	14,00	10,70	8,20	6,50	9,40	3,50		
11	14,40	13,20	12,80	10,30	10,90	10,50			
12	24,60	11,30	16,60	15,10	14,50	12,80	18,50		
13	16,20	9,80	10,30	9,70	12,40	7,70			
14	16,86	16,60	14,80	16,30	9,50	12,00	11,80		
15	16,76	13,00	14,40	12,90	13,90	12,00			
$\bar{x}$	17,34	14,77	13,19	12,40	11,29	11,05	12,01	11,11	12,10
s	$\pm 5,74$	$\pm 4,77$	$\pm 3,16$	$\pm 3,87$	$\pm 3,10$	$\pm 2,73$	$\pm 5,23$	$\pm 4,42$	
s_x	$\pm 1,47$	$\pm 1,25$	$\pm 0,81$	$\pm 1,00$	$\pm 0,80$	$\pm 0,78$	$\pm 1,98$	$\pm 2,55$	

BESTIMMUNGEN DES BLUTLACTATS BEI 5 MIT DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

1	21,70	18,64	17,62	20,85	16,44	14,91	15,15
2	18,67	16,31	14,00	9,50	7,50	7,10	8,40
3	20,00	16,70	15,40	12,80	13,70	9,50	10,23
4	14,58	14,70	15,12	13,27	9,85	11,26	10,33
5	15,26	15,86	14,96	12,75	11,05	7,98	9,10
$\bar{x}$	18,04	16,44	15,42	13,84	11,71	10,15	10,64
s	$\pm 3,15$	$\pm 1,44$	$\pm 1,08$	$\pm 4,20$	$\pm 3,35$	$\pm 3,05$	$\pm 2,64$
s_x	$\pm 1,41$	$\pm 0,60$	$\pm 0,47$	$\pm 1,88$	$\pm 1,45$	$\pm 1,35$	$\pm 1,18$

BESTIMMUNGEN DES BLUTLACTATS (mg %) BEI 15 MIT ORALEN ANTIDIABETIKA
UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	14,96	14,69	15,27	13,80	14,34	10,34	12,33	10,22	11,21
2	16,39	13,21	15,74	16,80	12,39	13,39	8,60		
3	14,62	24,55	34,31	15,39	14,33	13,09	10,69		
4	17,07	10,54	9,81	10,57	8,04				
5	16,08	13,47	11,98	11,39	10,21				
6	24,10	12,10	17,62	12,92	14,92	19,50	18,50	16,40	
7	21,45	24,02	13,04	15,92	13,10	15,04	13,08	18,50	
8	14,65	14,03	12,89	11,76	13,21	12,84	11,80	10,65	
9	16,04	16,22	13,76	17,01	13,37	11,07	13,31	11,24	
10	13,10	11,80	8,90	13,30	5,80	8,60	6,70		
11	14,80	16,40	14,20	12,86	12,30	10,10	11,20	9,90	
12	10,60	10,80	11,30	7,60	9,70	10,60			
13	17,40	13,60	12,85	11,00	12,02	5,00			
14	12,20	10,10	12,80	12,70	13,70	14,00	11,80	11,50	
15	21,10	28,30	14,10	17,20	12,90	16,60			
$\bar{x}$	16,30	15,59	14,57	13,35	11,36	12,27	11,78	12,33	11,21
s	$\pm 3,58$	$\pm 5,58$	$\pm 5,88$	$\pm 2,65$	$\pm 2,63$	$\pm 3,68$	$\pm 3,10$	$\pm 3,39$	
s_x	$\pm 0,92$	$\pm 1,44$	$\pm 1,51$	$\pm 0,68$	$\pm 0,67$	$\pm 1,02$	$\pm 0,98$	$\pm 1,28$	

Tab. 15 BESTIMMUNGEN DER BLUTGLUCOSE (mg %) BEI 15 MIT INSULIN
UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	501	129	152	262	313	330	333	158	198
2	390	332	294	430	309	218	191		
3	291	230	246	258	185				
4	485	410	269	278	276				
5	381	500	404	189	137	213	161	353	
6	245	330	421	409	571	576	358	135	
7	366	233	204	200	268	196			
8	346	389	124	159	79	118			
9	363	166	206	121	132				
10	406	254	286	99	214	272	133		
11	282	275	242	206	186	168			
12	286	289	186	248	67	63	128		
13	188	260	248	242	228	106			
14	286	248	220	234	129	273	247		
15	348	295	243	378	375	220			
$\bar{x}$	351	289	250	247	231	229	221	215	198
s	± 85	± 90	± 77	± 97	± 109	± 108	± 86	± 119	
s_x	$\pm 21,9$	$\pm 23,2$	$\pm 19,9$	$\pm 25,0$	$\pm 28,1$	$\pm 31,2$	$\pm 32,5$	$\pm 68,7$	

BESTIMMUNGEN DER BLUTGLUCOSE BEI 5 MIT DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

1	210	168	149	223	122	133	149
2	187	223	137	108	104	147	145
3	264	234	186	202	156	148	173
4	230	210	168	158	146	170	140
5	245	213	196	146	168	139	144
$\bar{x}$	227	209	167	167	139	147	150
s	± 30	± 25	± 25	± 45	± 26	± 14	± 13
s_x	$\pm 13,3$	$\pm 11,1$	$\pm 11,1$	$\pm 20,0$	$\pm 11,6$	$\pm 6,2$	$\pm 5,8$

BESTIMMUNGEN DER BLUTGLUCOSE (mg %) BEI 15 MIT ORALEN ANTIDIABETIKA
UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	257	219	263	240	255	183	169	152	142
2	278	183	148	120	151	148	126		
3	244	242	203	211	119	227	190		
4	243	147	113	200	61				
5	286	248	206	187	165				
6	148	111	137	120	150	117	114	117	
7	215	224	195	162	148	174	118	208	
8	125	122	118	68	86	80			
9	249	202	156	239	114	132	150	125	
10	162	142	199	178	133	107	108		
11	200	202	210	156	150	158	176	188	
12	140	182	168	158	147	152			
13	282	275	268	243	198	200			
14	113	103	117	142	138	174	120	245	
15	158	144	162	190	190	162			
$\bar{x}$	207	190	178	174	147	155	141	173	142
s	± 61	± 53	± 48	± 41	± 46	± 42	± 29	± 50	
s_x	$\pm 15,7$	$\pm 13,6$	$\pm 12,4$	$\pm 10,5$	$\pm 11,8$	$\pm 11,6$	$\pm 9,7$	$\pm 20,4$	

Tab. 16 BESTIMMUNGEN DES SERUMINSULINS ($\mu\text{E/ml}$) BEI 15 MIT ORALEN ANTIDIABETIKA UND DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

Pat. Nr.	Tag d. Aufn.	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	40. Tag
1	60	48	51	35	38	42	92	51	27
2	31	23	29	53	42	52	96		
3	33	58	37	77	16	24	13		
4	67	28	84	82	41				
5	58	42	129	70	60				
6	248	26	192	57	273	236	34	129	
7	52	51	68	39	24	31	39	92	
8	7	17	99	18	27	10	61		
9	28	41	52	210	48	43			
10	61	48	57	69	64	81	255		
11	86	62	74	-	40	103	42	57	
12	38	51	28	64	115	32			
13	92	289	98	140	-	230			
14	74	27	45	84	72	47	19	98	
15	54	27	70	42	26	33			
$\bar{x}$	65,93	55,86	74,20	74,28	63,28	74,15	72,33	85,40	27,00
s	$\pm 55,24$	$\pm 65,94$	$\pm 43,04$	$\pm 48,66$	$\pm 65,38$	$\pm 74,45$	$\pm 74,42$	$\pm 31,98$	
s_x	$\pm 14,26$	$\pm 17,02$	$\pm 11,50$	$\pm 13,00$	$\pm 17,47$	$\pm 20,64$	$\pm 24,80$	$\pm 14,30$	

BESTIMMUNGEN DES SERUMINSULINS BEI 5 MIT DIÄT EINGESTELLTEN DIABETIKERN

1	68	140	161	68	50	32	69
2	81	77	41	25	32	102	134
3	66	53	48	-	46	42	209
4	60	55	40	42	36	41	
5	62	56	32	30	-	32	
$\bar{x}$	67,25	76,20	64,40	41,25	41,00	49,80	137,33
s	$\pm 9,49$	$\pm 36,96$	$\pm 54,29$	$\pm 19,20$	$\pm 8,40$	$\pm 29,56$	$\pm 70,05$
s_x	$\pm 4,74$	$\pm 16,53$	$\pm 24,28$	$\pm 9,60$	$\pm 4,20$	$\pm 13,22$	$\pm 40,44$

Tab. 17 BESTIMMUNGEN VON BLUTGLYKOGEN, FREIEN FETTSÄUREN, INSULIN, LACTAT UND BLUTGLUCOSE BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS ($\bar{x} \pm S.E.M.$)

Blut- abnahme	n	Blut- glykogen in mg/ml	FFS in mval/l	Insulin in $\mu E/ml$	Lactat in mg %	Blut- glucose in mg %
orale Antidiabetika und Diät:						
Aufn.	15	7,75 $\pm$ 0,44	0,82 $\pm$ 0,11	65,93 $\pm$ 14,26	16,30 $\pm$ 0,92	207 $\pm$ 15,7
5.Tag	15	7,05 $\pm$ 0,35	0,67 $\pm$ 0,09	55,86 $\pm$ 17,02	15,59 $\pm$ 1,44	190 $\pm$ 13,6
10. "	15	6,24 $\pm$ 0,25	0,53 $\pm$ 0,05	74,20 $\pm$ 11,50	14,57 $\pm$ 1,51	178 $\pm$ 12,4
15. "	15	5,50 $\pm$ 0,18	0,47 $\pm$ 0,06	74,28 $\pm$ 13,00	13,35 $\pm$ 0,68	174 $\pm$ 10,5
20. "	15	4,90 $\pm$ 0,14	0,55 $\pm$ 0,08	63,28 $\pm$ 17,47	11,36 $\pm$ 0,67	147 $\pm$ 11,8
25. "	12	4,51 $\pm$ 0,11	0,56 $\pm$ 0,09	74,15 $\pm$ 20,65	12,27 $\pm$ 1,02	155 $\pm$ 11,6
30. "	9	4,35 $\pm$ 0,15	0,48 $\pm$ 0,07	72,33 $\pm$ 24,80	11,78 $\pm$ 0,98	141 $\pm$ 9,2
35. "	5	4,37 $\pm$ 0,07	0,32 $\pm$ 0,04	85,40 $\pm$ 14,30	12,63 $\pm$ 1,28	173 $\pm$ 20,4
40. "	1	4,36	0,40	27,00	11,21	142
Diät:						
Aufn.	5	6,51 $\pm$ 0,41	0,59 $\pm$ 0,11	67,25 $\pm$ 4,74	18,04 $\pm$ 1,41	227 $\pm$ 13,3
5.Tag	5	6,21 $\pm$ 0,26	0,60 $\pm$ 0,06	76,20 $\pm$ 16,53	16,44 $\pm$ 0,60	209 $\pm$ 11,1
10. "	5	5,81 $\pm$ 0,30	0,44 $\pm$ 0,08	64,40 $\pm$ 24,28	15,42 $\pm$ 0,47	167 $\pm$ 11,1
15. "	5	5,60 $\pm$ 0,37	0,43 $\pm$ 0,04	41,25 $\pm$ 9,60	13,84 $\pm$ 1,88	167 $\pm$ 20,0
20. "	5	5,15 $\pm$ 0,39	0,53 $\pm$ 0,07	41,00 $\pm$ 4,20	11,71 $\pm$ 1,45	139 $\pm$ 11,6
25. "	5	4,70 $\pm$ 0,18	0,56 $\pm$ 0,13	49,80 $\pm$ 13,22	10,15 $\pm$ 1,35	147 $\pm$ 6,2
30. "	5	4,26 $\pm$ 0,12	0,44 $\pm$ 0,07	137,33 $\pm$ 40,44	10,64 $\pm$ 1,18	150 $\pm$ 5,8
Insulin und Diät:						
Aufn.	15	7,45 $\pm$ 0,41	0,43 $\pm$ 0,09	-	-	17,34 $\pm$ 1,47
5.Tag	15	6,99 $\pm$ 0,26	0,39 $\pm$ 0,10	-	-	17,77 $\pm$ 1,25
10. "	15	6,27 $\pm$ 0,26	0,35 $\pm$ 0,04	-	-	13,19 $\pm$ 0,81
15. "	15	5,39 $\pm$ 0,22	0,28 $\pm$ 0,03	-	-	12,40 $\pm$ 1,00
20. "	15	4,72 $\pm$ 0,16	0,23 $\pm$ 0,03	-	-	11,29 $\pm$ 0,80
25. "	12	4,45 $\pm$ 0,12	0,35 $\pm$ 0,07	-	-	11,05 $\pm$ 0,78
30. "	7	4,05 $\pm$ 0,14	0,28 $\pm$ 0,06	-	-	12,01 $\pm$ 1,98
35. "	3	4,18 $\pm$ 0,28	0,17 $\pm$ 0,09	-	-	11,11 $\pm$ 2,55
40. "	1	3,65	0,34	-	-	12,10

Tab. 18 KLINISCHE DATEN BEI 14 PATIENTEN IM PRAEFINALEN STADIUM

Pat. Nr.	Lebens- jahre	Leuko. /mm ³	Ery. Mill. /mm ³	HKT in %	Diagnose	Todesursache
1	57	14800	5,08		Diab. mell. Herzinfarkt	Rupturierter Herzinfarkt
2	81	16200	3,90	47	Diab. mell. Herzinsuffizienz Chron-Pyelonephr.	Toxisches Herz- Kreislauf- versagen
3	71	12000	4,50		Diab. mell. Lungencarcinom	Marasmus
4	69	28500	6,38	54	Diab. mell. Glioblastom	Lungenödem
5	77	6600	4,12	46	Diab. mell. Pyelonephritis	Toxisches Herz- Kreislaufversa- gen
6	69	10000	5,42	53	Diab. mell. Linksherzinsuff. Bronchopneumonie	Toxisches Herz- Kreislaufversa- gen
7	87	16000	3,96	40	Diab. mell. Herzinsuffizienz Chron.Pyelonephr. Bronchopneumonie	Atemstillstand
8	70	17600	-	36	Diab. mell. Chron-Bronchitis diab. Gangrän	Herz-Kreislauf- vers. nach Ober- schenkelamputa- tion
9	51	9100	4,72		Diab. mell. Rechtsherzinsuff. chron.Hepatitis	akutes Rechts- herzversagen
10	72	32600	5,40	50	Diab. mell. Apopl. Insult Lebercirrhose	Herz-Kreislauf- versagen
11	49	14200	4,10	40	Akute Leber- dystrophie	Herz-Kreislauf- versagen
12	48	14600	4,21	46	Leberzerfalls- koma	Herz-Kreislauf- versagen
13	68	10800	4,10		Herzinsuffizienz Bronchopneumonie	akutes Rechts- herzversagen
14	71	29500	2,36		Chron. Lymph- adenose	Marasmus bei tu- berkul. Lepto- meningitis

Tab. 19

PRAEFINALE WERTE DES BLUTGLYKOGENS UND DER FREIEN FETTSÄUREN
BEI 14 VERSTORBENEN PATIENTEN

Pat. Nr.	Hb in g %	Glykogen in mg/100 ml Δ μ g/gHb	freie Fettsäuren in mval/l
1	15,5	9,88 Δ 660	0,52
2	14,1	40,91 Δ 2930	0,35
3	15,2	9,33 Δ 620	0,10
4	19,0	13,88 Δ 730	0,69
5	14,1	12,93 Δ 920	0,45
6	17,2	11,90 Δ 690	0,24
7	12,5	32,51 Δ 2600	0,44
8	12,2	34,92 Δ 2875	0,93
9	18,3	59,34 Δ 3242	0,90
10	18,3	54,81 Δ 2995	0,85
11	13,2	52,57 Δ 3982	1,41
12	12,9	15,47 Δ 1200	3,64
13	14,6	13,15 Δ 900	0,20
14	9,2	10,51 Δ 1142	0,16
$\bar{x}$		26,58 Δ 1820	0,78
s		$\pm$ 18,72 Δ $\pm$ 1202	$\pm$ 0,90
s_x		$\pm$ 5,00 Δ $\pm$ 321	$\pm$ 0,24

Tab. 20

PRAEFINALE WERTE DES BLUTLACTATS, DER BLUTGLUCOSE UND
DES SERUMINSULINS BEI 14 VERSTORBENEN PATIENTEN

Pat. Nr.	Lactat in mg %	Blutglucose in mg %	Serum-Insulin in μ E/ml
1	28,91	442	60
2	62,51	322	69
3	15,56	165	82
4	6,10	444	64
5	11,04	135	23
6	33,01	184	21
7	44,76	173	158
8	24,70	205	63
9	19,80	135	106
10	85,48	134	95
11	15,90	112	174
12	19,80	119	344
13	11,98	125	17
14	11,04	107	16
$\bar{x}$	27,90	200,14	92,28
s	$\pm 22,46$	$\pm 116,54$	$\pm 87,37$
s_x	$\pm 6,00$	$\pm 31,14$	$\pm 23,34$

Tab. 21

RETROSPEKTIVER VERLAUF DER WERTE DES BLUTGLYKOGENS UND DER FREIEN
FETTSÄUREN BEI 8 VERSTORBENEN PATIENTEN

Sterbewoche			1. praefinal. Woche		2. praefin. Woche	
Pat. Nr.	Hb in g%	Glykogen in mg/100 ml Δ $\mu\text{g/gHb}$	Hb in g%	Glykogen in mg/100 ml Δ $\mu\text{g/gHb}$	Hb in g%	Glykogen in mg/100 ml Δ $\mu\text{g/gHb}$
1	15,5	9,88 Δ 660	15,0	14,30 Δ 952	14,1	15,53 Δ 1098
2	14,1	40,91 Δ 2930	13,6	12,36 Δ 916	13,6	9,85 Δ 723
3	15,2	9,33 Δ 620	15,1	7,58 Δ 498	15,0	5,08 Δ 334
4	19,0	13,88 Δ 730	19,4	8,29 Δ 427	18,3	15,50 Δ 847
5	14,1	12,93 Δ 920	12,8	9,31 Δ 727	14,7	8,95 Δ 608
6	17,2	11,90 Δ 690	16,5	13,91 Δ 843	16,2	7,10 Δ 438
7	12,5	32,51 Δ 2600	12,1	7,10 Δ 592	15,7	6,81 Δ 433
8	12,2	34,92 Δ 2975	12,4	18,75 Δ 1540	12,4	15,68 Δ 1290
$\bar{x}$		20,78 Δ 1503		11,46 Δ 811		10,56 Δ 721
s		$\pm$ 12,99 Δ $\pm$ 1082		$\pm$ 4,09 Δ $\pm$ 351		$\pm$ 4,38 Δ $\pm$ 339
s_x		$\pm$ 4,59 Δ $\pm$ 382		$\pm$ 1,45 Δ $\pm$ 124		$\pm$ 1,55 Δ $\pm$ 120

Werte der freien Fettsäuren in mval/l

Sterbewoche		1. praefin. Woche	2. praefin. Woche
1	0,52	0,67	0,21
2	0,35	0,27	0,40
3	0,10	0,31	0,20
4	0,69	0,33	0,70
5	0,45	0,43	0,49
6	0,24	0,28	0,56
7	0,44	0,42	0,38
8	0,93	1,05	1,43
$\bar{x}$	0,47	0,47	0,55
s	$\pm$ 0,26	$\pm$ 0,27	$\pm$ 0,39
s_x	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,14

Tab. 22

RETROSPEKTIVER VERLAUF DER WERTE DES BLUTLACTATS UND
DER BLUTGLUCOSE BEI 8 VERSTORBENEN PATIENTEN

Pat. Nr.	Werte des Blutlactats in mg %		
	Sterbewoche	1. praefin. Woche	2. praefin. Woche
1	28,91	25,97	34,08
2	62,51	13,98	15,27
3	15,56	19,74	25,16
4	6,10	9,40	8,20
5	11,04	13,80	16,92
6	33,01	29,08	10,45
7	44,76	16,17	38,48
8	24,70	7,50	12,80
$\bar{x}$	28,32	16,96	20,17
s	$\pm 18,63$	$\pm 7,58$	$\pm 11,21$
s_x	$\pm 6,58$	$\pm 2,68$	$\pm 3,96$

Werte der Blutglucose in mg %			
1	442	448	526
2	322	201	223
3	165	289	186
4	444	447	356
5	135	156	191
6	184	153	134
7	173	144	210
8	205	356	248
$\bar{x}$	258,8	274,3	259,3
s	$\pm 126,4$	$\pm 129,8$	$\pm 125,4$
s_x	$\pm 44,7$	$\pm 45,9$	$\pm 44,3$

Tab. 23

RETROSPEKTIVER VERLAUF DER WERTE DES SERUMINSULINS BEI
8 VERSTORBENEN PATIENTEN

Werte des Seruminsulins in $\mu\text{E/ml}$

Pat. Nr.	Sterbewoche	1. praefin. Woche	2. praefin. Woche
1	60	55	56
2	69	58	32
3	82	42	40
4	64	57	-
5	23	19	20
6	21	53	88
7	158	140	36
8	63	46	65
$\bar{x}$	67,5	58,7	48,1
s	$\pm 42,5$	$\pm 35,2$	$\pm 23,1$
s_x	$\pm 15,0$	$\pm 12,44$	$\pm 8,73$

Tab. 24

Bestimmung praefinaler Werte von Blutglykogen, freien Fettsäuren,
Insulin, Lactat und Blutglucose bei 14 verstorbenen Patienten
($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$)

Blut- abnahme	n	Blutglykogen in mg/100 ml	FFS in mval/l	Insulin in $\mu\text{E/ml}$	Lactat in mg %	Blutglucose in mg %
Pat. mit Diabetes mellitus:						
Sterbe- woche	8	20,78 $\pm$ 4,59	0,47 $\pm$ 0,09	67,5 $\pm$ 15,0	28,32 $\pm$ 6,58	258,8 $\pm$ 44,7
1.praefin. Woche	8	11,46 $\pm$ 1,45	0,47 $\pm$ 0,10	58,7 $\pm$ 12,4	15,96 $\pm$ 2,68	274,3 $\pm$ 45,9
2.praefin. Woche	8	10,56 $\pm$ 1,55	0,55 $\pm$ 0,14	48,1 $\pm$ 8,7	20,17 $\pm$ 3,96	259,3 $\pm$ 44,3
Pat. mit Lebercirrhose:						
Sterbe- woche	4	45,54 $\pm$ 10,12	1,70 $\pm$ 0,65	179,7 $\pm$ 57,5	35,24 $\pm$ 16,77	125,0 $\pm$ 5,7
Pat. mit anderen Erkrankungen:						
Sterbe- woche	2	11,83 $\pm$ 1,32	0,18 $\pm$ 0,01	16,5 $\pm$ 0,5	11,51 $\pm$ 1,39	116,0 $\pm$ 9,0

Tab. 25 KLINISCHE DATEN BEI 9 PATIENTEN IM PRAEFINALEN STADIUM

Pat. Nr.	Leb.-jahre	Hb in g%	Leuko. /mm ³	Ery. Mill/mm ³	HKT in %	Diagnose	Todesursache
1	81	6,12	-	1,90	-	Lebercirrhose Herzinsuff.	Herz-Kreis- laufversagen
2	58	9,50	26000	2,50	32	Lebercirrhose Niereninsuff.	Herz-Kreis- laufversagen
2 ⁺		7,54	5000	1,70	24		
3	55	7,00	19100	2,28	24	Gallenblasen- carcinom	Herz-Kreis- laufversagen
3 ⁺		6,20	13100	4,10	36		
4	76	15,10	7400	4,62	48	Herzinfarkt Pleuropneum. Linksherz- insuff.	Linksherz- dekompensat.
5	67	14,60	13100	4,32	36	Prostatahy- pertr. Herzinsuff. Niereninsuff.	Urämie
6	65	12,40	10700	3,60	41	Metastasen bei Magen- carcinom	Marasmus
6 ⁺		13,59	10800	4,00	43		
7	59	11,40	11400	3,80	28	Gallengangs- ca. mit Lebermetast.	Marasmus
7 ⁺		6,98	25000	2,12	22		
8	76	12,80	12400	4,05	41	Magencarcinom Herzinsuff.	Marasmus
9	84	13,30	10800	3,70	28	Lebercirrhose Herzinsuff. Harnwegsinfekt	-----

ohne Index = in der Sterbewoche abgenommen

mit Index⁺ = in der 1. praefinalen Woche abgenommen

Tab. 26

PRAEFINALE GLYKOGENWERTE IM VOLLBLUT UND SERUM BEI 9 PATIENTEN

Pat. Nr.	S t e r b e w o c h e		1. p r a e f i n . W o c h e		
	Vollblut mg/100 ml $\pm$ μ g/g Hb	Serum mg/100 ml	Vollblut mg/100 ml $\pm$ μ g/g Hb	Serum mg/100 ml	
1	23,80 = 3888	0,11			
2	28,10 = 2958	0,11	11,82 = 1567	0,08	
3	17,85 = 2550	0,11	16,05 = 2588	0,09	
4	11,50 = 766	0,08			
5	14,26 = 976	0,07			
6	9,30 = 750	0,05	8,24 = 606	0,04	
7	31,72 = 2782	0,13	12,20 = 1743	0,04	
8	9,75 = 760	0,05			
9	11,12 = 1080	0,06			
$\bar{x}$	17,48 = 1834	0,08	12,07 = 1626	0,06	
s	$\pm$ 8,43 $\pm$ 1207	$\pm$ 0,03	$\pm$ 3,19 $\pm$ 813	$\pm$ 0,02	
s_x	$\pm$ 2,81 $\pm$ 402	$\pm$ 0,01	$\pm$ 1,59 $\pm$ 406	$\pm$ 0,01	

Abb. 1

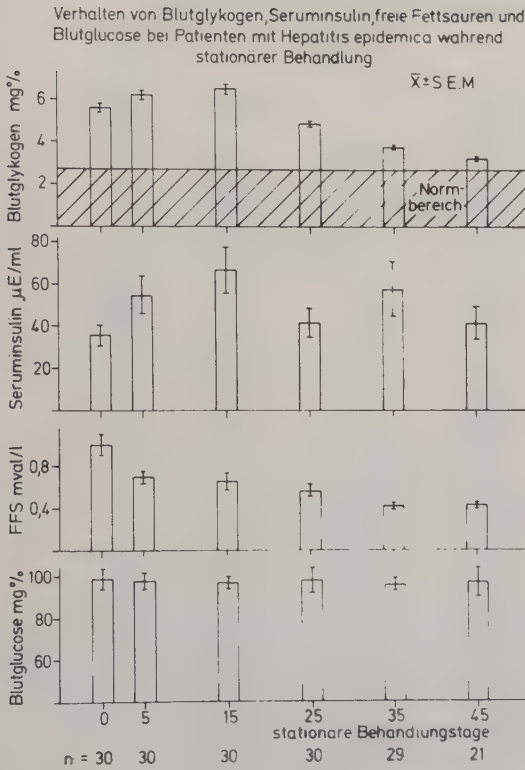


Abb. 2

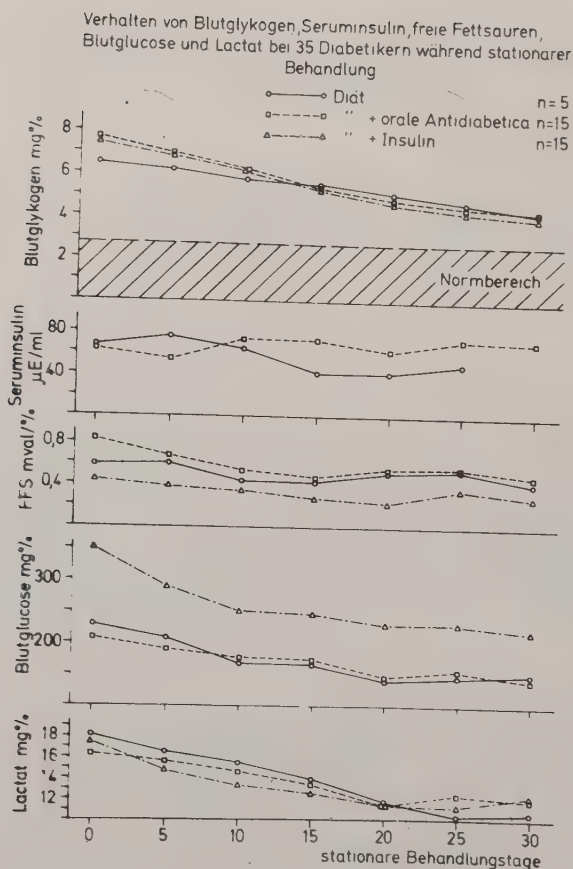
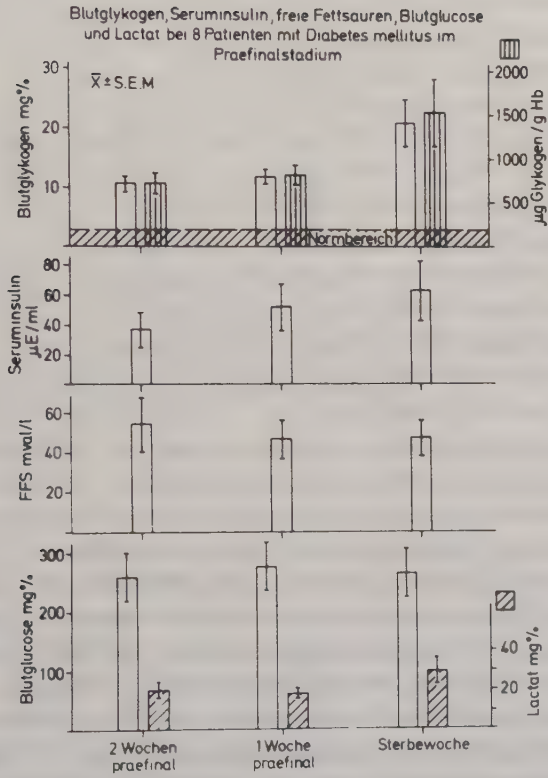


Abb. 3



IV. DISKUSSION

Glykogenbestimmungen im Blut wurden mit verschiedenen Methoden schon früher durchgeführt (36,39,41). Diese Methoden waren allerdings entweder zu unspezifisch oder sehr zeitraubend. Im Prinzip wird Glykogen nach Extraktion aus dem Untersuchungsmaterial mit oder ohne Hydrolyse quantitativ bestimmt. Bei der hier beschriebenen Methode wird nach Zerstörung der Blutbestandteile in alkalischem Milieu Glykogen durch Alkohol ausgefällt und nach Hydrolyse als Glucose bestimmt. Bei der alkalischen Zerstörung wird gleichzeitig vorhandene Blutglucose mitzerstört, andernfalls würden Spuren von Glucose ausreichen um die Glykogenwerte zu verfälschen. Bei der sauren Extraktion des Glykogens (36,39) bleibt die Frage offen, ob wirklich das gesamte Glykogen extrahiert wird. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß bereits eine Säurehydrolyse des Glykogens während des Extraktionsvorgangs einsetzt. Die von JOHNSON et al. (18) sowie KEPPLER und DECKER (20) beschriebene, enzymatische Methode zur Glykogenbestimmung bringt keine genaueren Ergebnisse, ist aber, da auch die Glykogenspaltung enzymatisch durchgeführt wird, aufwendiger. Weitere Nachteile sind die schlechte Eignung von Vollblut zur Herstellung eines Homogenates, die mangelnde Reinheit des Enzyms Amyloglucosidase (AGS) aus *Aspergillus niger* und die zwangsweise Mitbestimmung der Blutglucose, die nachher von der Gesamtextraktion abgezogen werden muß. Die höheren Werte, die andere Autoren (15, 42) bei der alkalischen Aufarbeitung des Blutes erzielt haben, sind vor allen Dingen auf die Anwendung unspezifischer Methoden und auf die Vernachlässigung der Eigenfärbung zurückzuführen. Die in der vorliegenden Untersuchungsreihe erhaltenen Blutglykogenwerte für Normalpersonen, Diabetiker und Hepatitiker decken sich jedoch im wesentlichen mit den Werten, die FÖRSTER et al. (6), SCHINDERA (35), ERDLENBRUCH (3) und MUCK (29) anführten.

Wie schon erwähnt fand MUCK (29) bei Einzeluntersuchungen an Patienten mit Leberparenchymschaden signifikant erhöhte Blutglyko-

genwerte. Die bei 30 Patienten mit Hepatitis epidemica, während des Zeitraumes ihres klinischen Aufenthaltes gefundenen Blutglykogenwerte, entsprachen überraschend genau den von MUCK et al. (30) in einer Verlaufsstudie an 25 Patienten ermittelten Werten (siehe Tab. 1 und 2). In beiden Untersuchungsreihen ergab sich ein bereits am Aufnahmetag signifikant erhöhter Blutglykogenwert, der in den ersten 2 Wochen des stationären Aufenthaltes noch weiter anstieg und dann in Richtung Normalwert abfiel. Die bekannten, leberspezifischen Laborbefunde waren am Aufnahmetag am höchsten, fielen dann aber im Gegensatz zu den Blutglykogenwerten bereits in der 1. Woche signifikant ab. Die Blutglucosewerte fanden sich mit Ausnahme der Werte einiger Patienten mit bekanntem, leichten Diabetes mellitus im Normbereich. Bei den freien Fettsäuren und beim Serum-Insulin fanden sich erhöhte Werte (Abb. 1, Tab. 3, 5), wobei die Werte der freien Fettsäuren kontinuierlich abfielen, während der erhöhte Serum-Insulinspiegel im Beobachtungszeitraum relativ konstant blieb.

Eine Erklärung für die bei Hepatitis epidemica erhöhten Blutglykogenwerte ist kaum möglich. Ausgehend davon, daß von MEHNERT und FÜRSTER (6) bei Diabetikern signifikant erhöhte Blutglykogenwerte gefunden wurden, stellte sich die Frage, ob die erhöhten Werte z.B. bei adipösen Wöchnerinnen oder älteren Menschen möglicherweise im Sinne eines praediabetischen Stadiums zu deuten wären. Da die Leber eine zentrale Stellung im Kohlenhydratstoffwechsel einnimmt, wäre zu diskutieren, ob die erhöhten Blutglykogenwerte bei Leberkranken mit einer Störung der Glucosetoleranz korreliert sind, da Störungen der Glucosetoleranz bei Leberkranken während des akuten Krankheitsstadiums beschrieben wurden (1,7,14,31). Andererseits ist bekannt, daß Cortison und auch das bei Hepatitiskranken vermehrt sezernierte Cortisol die Ablagerung von Glykogen in verschiedenen Geweben erhöht (37). Dem muß allerdings nicht das Verhalten des Blutglykogens entsprechen. Interessant ist jedenfalls, daß die Werte des Blutglykogens noch zu einem Zeitpunkt, zu dem sich die Transaminasen

bereits zu normalisieren beginnen auf ein pathologisches Geschehen hinweisen.

Im normalen Organismus werden etwa 50 % des vom Pankreas in die V. portae sezernierten Insulins bei einer einzigen Passage durch die Leber abgefangen (34). Bei einer Leberparenchymschädigung wird Insulin vermindert von der Leber abgefangen, die Insulinkonzentration im Serum erhöht sich; dieser Befund scheint auch in der vorliegenden Studie bestätigt worden zu sein. Außerdem bestehen Hinweise, daß Somatotropin und andere Insulinantagonisten bei Lebererkrankungen vermehrt sind (33) und Insulin trotz erhöhter Konzentration im Serum eine geringere Wirkung entfalten kann. Entsprechend liegen Befunde vor, daß exogen appliziertes Insulin bei Cirrhose eine geringere hypoglykämische Wirkung entfaltet als im normalen Organismus (7,24). Der Leberparenchymschaden erklärt auch die hohen Werte der freien Fettsäuren, wobei die intracelluläre Veresterung der Fettsäuren langsamer erfolgt und ein Anstieg der FFS im Serum resultiert; dazu ist zu bemerken, daß auch eine hohe FFS-Konzentration insulinantagonistisch wirksam sein soll (25). Zum Abschluß sei eine Verlaufsstudie von NIESCHLAG, KREMER und MUSSGNUG (31) an 6 Patienten mit Hepatitis epidemica erwähnt, bei der eine Verschlechterung der Glucosetoleranz bei signifikanter Erhöhung der Werte der freien Fettsäuren und der Serum-Insulinkonzentration, sowie im Normalbereich liegende Blutzuckerwerte während des akuten Krankheitsstadiums beobachtet wurden.

Die von MEHNERT und FÖRSTER (6) beschriebenen hohen Blutglykogenwerte waren der Anlaß der Verlaufsstudie an 35, nach der Therapieform in 3 Gruppen unterteilten Patienten mit Diabetes mellitus. Bei allen 3 Gruppen ergab sich ein, bereits am Aufnahmetag signifikant erhöhter Blutglykogenwert, der bis zum 30. Tag signifikant abfiel und dann auf einem um ca. 50 % gegenüber der Norm erhöhten Niveau während der restlichen Zeit des klinischen Aufenthaltes verblieb. Im Gegensatz zu ESMANN (4) von dem bei schlecht eingestellten Diabetikern eine Verminderung des Blut-

glykogens und bei gut eingestellten Patienten Werte im Normalbereich gefunden wurden, zeigte sich, daß die Blutglykogenwerte bei schlechter Einstellung am höchsten lagen, während der Therapie abfielen und schließlich auf einem um ca. 50 % gegenüber dem Normalwert erhöhten Wert konstant blieben. Die Gruppe der oral eingestellten Diabetiker erreichte etwas höhere Werte als die mit Insulin eingestellten Patienten. Das dürfte allerdings ein Effekt des wesentlich höheren Durchschnittsalters (61 Jahre) dieser Gruppe im Vergleich zu dem, der mit Insulin eingestellten Patienten (42 Jahre) sein. Die im Schnitt niedrigsten Werte erreichten die mit Diät allein eingestellten Diabetiker.

Die Werte der freien Fettsäuren lagen bei den mit oralen Antidiabetika und bei den, mit Diät allein eingestellten Diabetikern höher als bei den mit Insulin behandelten. Abgesehen vom direkten, antilipolytischen Effekt des Insulins dürfte die Tendenz zur Übergewichtigkeit und damit höherem Fettsäurespiegel in diesen beiden Gruppen im Gegensatz zu den normal- bis untergewichtigen, mit Insulin eingestellten Diabetikern dafür verantwortlich sein. Auch die erhöhten Insulinwerte der mit oralen Antidiabetika und mit Diät allein behandelten Patienten lassen sich auf diese Weise erklären.

Bei Diabetikern kommt es also mit Besserung der Stoffwechseleinstellung nicht nur zu dem bekannten Abfall von Blutglucose, freien Fettsäuren und Lactat, sondern auch zu einem Abfall des Blutglykogengehaltes. Die Annahme einer direkten Beziehung zwischen Blutglucose und Blutglykogen ist sicherlich zu einfach - und wie sich am Beispiel der Hepatitis-Patienten mit normalen Blutzuckerwerten und stark erhöhten Blutglykogenwerten oder auch bei praefinalen Patienten zeigen ließ - nicht zutreffend. Außerdem konnte von uns (26) gezeigt werden, daß bei Normalpersonen Glucoseinfusionen und orale Glucosegaben bis zu 300 g zu keiner wesentlichen Veränderung des Blutglykogens führten. Allerdings waren dies kurzfristige Versuche mit nur kurzzeitiger Erhöhung des Blutzuckers. Bei den Diabetikern zeigte sich in Bezug auf

die Lactat- und Blutglykogenwerte eine gewisse Parallelität des Verlaufs, eine Korrelation der beiden Parameter ließ sich jedoch nicht ermitteln.

Bei der Zusammenstellung der Stoffwechselwerte praefinaler Patienten fielen besonders die extrem hohen Blutglykogenwerte auf. Der Glykogenspiegel stieg während der praefinalen Wochen an und war in der Sterbewoche am höchsten. Dies, wie auch die hohen Blutglykogenwerte bei schlechter Diabeteseinstellung und die hohen Werte bei Hepatitiskranken mit sekundären Komplikationen läßt sich eventuell dahingehend auslegen, daß bei verschiedenen Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Stoffwechsels hohe Blutglykogenwerte vorliegen. Die Blutglykogenwerte praefinaler Patienten waren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder schwerem Leberparenchymschaden eindeutig höher als bei Patienten mit anderen Erkrankungen. Um eine mögliche Verfälschung der Werte durch Exsikkose oder Anämie zu verhindern, wurde der Glykogengehalt in μg Glykogen/g Hämoglobin berechnet. Es zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen des Verlaufs verglichen mit einer Verlaufsbeschreibung in $\text{mg}/100 \text{ ml}$ Vollblut (siehe Abb. 3). Auch eine Beziehung zwischen der Leukocytenzahl und der Blutglykogenkonzentration ließ sich nicht aufzeigen. Im Gegensatz zu HINSBERG und LANG (15), die eine Glykogenkonzentration im Serum von $3 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ beschrieben hatten, konnte im Rahmen dieser Arbeit auch bei den extrem hohen Blutglykogenwerten praefinaler Patienten nur ein Glykogenmittelwert im Serum von $0,07 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ gefunden werden; ein Wert, der innerhalb der Fehlerbreite der Methode liegt (siehe Tab. 26).

In allen 3 Kollektiven ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen dem Lebensalter der Patienten und der Blutglykogenkonzentration. Bei den Diabetikern ergaben sich darüber hinaus signifikante Beziehungen zwischen Blutglykogen und Diabetesdauer, diabetischen Spätschäden (Mikroangiopathie) und Übergewicht.

Diese Ergebnisse stellen empirisch gewonnene Daten dar. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, über welchen Mechanismus es zu

einer Erhöhung des Blutglykogens kommt, zumal bis jetzt nicht bekannt ist, inwieweit Glykogenauf- und -abbau in den korpusculären Blutelementen endokrinen Regulationsmechanismen unterliegen. In den Erythrocyten konnten jedoch alle, den Glykogenauf- und -abbau katalysierenden Enzyme nachgewiesen werden (28).

Die genaue Verteilung des Blutglykogens in den einzelnen Zellelementen des Blutes ist bis heute nicht eindeutig bekannt. Ebenso fehlen vergleichende Untersuchungen des Glykogens in Blut, Leber und Muskulatur bei Gesunden, sowie die Verteilung bei verschiedenen Erkrankungen. Aus den bisherigen Ergebnissen ist jedoch zu schließen, daß dem Blutglykogen eine bisher zu wenig beachtete Bedeutung in physiologischer, pathophysiologischer und vielleicht auch diagnostischer Hinsicht zukommt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bezugnehmend auf frühere Untersuchungen, bei denen sich ein erhöhter Glykogengehalt des Vollblutes unter anderem bei Diabetikern und bei Patienten mit Hepatitis epidemica fand, wurde in einer Verlaufsstudie Blutglykogen, Seruminsulin, freie Fettsäuren, Blutglucose und Lactat bestimmt, um eine mögliche Beziehung des Blutglykogens zu diesen Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels festzustellen.

Regelmäßige Kontrollen obengenannter Parameter wurden vorgenommen a) bei 35 Diabetikern während eines 30-tägigen stationären Aufenthaltes. Nach der Behandlungsart wurden 3 Gruppen unterschieden: Diät, Diät und orale Antidiabetika, Diät und Insulin. b) bei 30 Patienten mit Hepatitis epidemica während einer 45-tägigen stationären Behandlung und c) bei 14 Patienten, die aus verschiedenen Gründen ad exitum kamen. Abschließend wurde bei 9 Patienten mit sehr schweren Krankheitsbildern Blutglykogen sowohl im Vollblut als auch im Serum bestimmt.

Bei Diabetikern fand sich mit Besserung der Stoffwechseleinstellung ein signifikanter Abfall ($p < 0,001$) des vorher auf das Dreifache der Norm erhöhten Blutglykogengehaltes (Normalwert: 2,73 mg Glykogen/100 ml Vollblut $\pm$ 180 μ g Glykogen/g Hämoglobin). Die Art der Behandlung spielte dabei keine Rolle.

Patienten mit Hepatitis epidemica wiesen bereits bei der Aufnahme einen auf das Doppelte der Norm erhöhten Blutglykogengehalt auf, der bis zur dritten Woche anstieg und dann im weiteren Verlauf zum Normalwert abfiel ($p < 0,001$).

Überraschend war die Beobachtung eines starken Anstieges des Blutglykogengehaltes bis auf das 10- und 20-fache der Norm bei schweren, zum Tode führenden Erkrankungen, wobei auch bei diesen hohen Werten nur ein mittlerer Glykogengehalt im Serum von 0,07 mg/100 ml gefunden wurde; ein Wert, der innerhalb der Fehlerbreite der Methode liegt.

Bei sämtlichen Untersuchungen ließ sich keine signifikante Beziehung des Blutglykogens sowohl zu den bestimmten Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels als auch zu den bekannten, leberspezifischen Laborbefunden nachweisen.

Meinen herzlichen Dank möchte ich aussprechen Herrn Prof. Dr. H. Mehnert, Chefarzt der III. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing und Leiter der Forschergruppe Diabetes (Klinik) im Institut für Diabetesforschung am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing, für die Überlassung des Themas, für die Möglichkeit die experimentellen Untersuchungen durchführen zu können und für die großzügige Förderung meiner Arbeit.

Herrn Dr. E. Holzer, Chefarzt der IV. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing danke ich, daß ich einen Teil der Untersuchungen an seinem Krankengut durchführen durfte.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Förster vom Institut für Vegetative Physiologie in Frankfurt/Main bin ich für wichtige Hinweise und Anregungen zu großem Dank verpflichtet.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Oberarzt Dr. M. Haslbeck aussprechen, für seine Unterstützung der experimentellen Arbeit, seine wertvollen Ratschläge und immer gewährte Hilfe.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BERKOWITZ, D.: Glucose tolerance, free fatty acids, and insulin responses in patients with cirrhosis.
Diabetes 17, 317 (1968)
2. DUNCOMBE, W.G.: The Colorimetric Micro-Determination of Long-Chain Fatty Acids.
Biochem. J. 88, 7-10 (1963)
3. ERDLENBRUCH, W., FÖRSTER, H., DITTMAR, F.W., MEHNERT, H.:
Untersuchungen des Blutglykogens unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 785 (1967)
4. ESMAN, V.: The glycogen content of leukocytes from diabetic and non-diabetic subjects.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 134 (1961)
5. FÖRSTER, H., H. MEHNERT:
Methoden der Kohlenhydratbestimmung.
Hdb. der Kinderheilkunde Bd. II/1
Springer, Berlin 1966, S. 762
6. FÖRSTER, H., H. MEHNERT, H. FÖRSTER und I. SCHINDERA
Comparative measurement of blood glycogen in women and men of different age as well as in pregnant women and patients with diabetes mellitus.
Vith Internat. Congress of clin. Chemistry, Munich 1966

7. FRERICH, H., WESTPHAL, P.:

Endogener Insulinantagonismus als Ursache
der hepatischen Glucosetoleranzstörung.
5. Lebertag. der Sozialmediziner, Bad Mer-
gentheim 1967

8. GENUTH, S., L.A. FROHMAN and H.E. LEBOVITZ:

A radioimmunological assay method for insu-
lin using insulin-¹²⁵J and gel filtration.
J. Clin. Endocr. 25, 1043 (1965)

9. GOOD, C.A., H. KRAMER, M. SOMOGYI:

The determination of glycogen.
J. biol. chem. 100, 485 (1933)

10. GRODSKY, G.H. and P.H. FORSHAM:

An immunochemical assay of total extractab-
le insulin in man.
J. Clin. Invest. 39, 1070 (1960)

11. HALES, C.N. and P.S. RANDLE:

Immunoassay of insulin with insulin-antibo-
dy precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963)

12. HASLBECK, M., B. MUCK, H. FÖRSTER und H. MEHNERT:

Blutglykogenbestimmungen bei verschiedenen
Erkrankungen sowie bei Neugeborenen, Wöch-
nerinnen und bei Graviden in Beziehung zum
Schwangerschaftsmonat.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 928 (1968)

13. HERBERT, V., KAM-SENG LAU, Ch.W. GOTTLIEB, Sh. BLEICHER:

Coated charcoal immunoassay of insulin.
J. Endocr. 25, 1375 (1965)

14. HERNANDEZ, A., ZORRILLA, E., GERSHBERG, H.:

Decreased insulin production, elevated growth hormone levels, and glucose intolerance in liver disease.
Diabetes 17, 327 (1968)

15. HINSBERG, K., K. LANG:

Medizinische Chemie 3. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München 1957, S. 405

16. HOHORST, H.J.: in H.U. BERGMAYER: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim, 1. Auflage 1962, S. 266

17. HUGGETT, A.St.G. and D.A. NIXON:

Enzymic determination of blood glucose.
Biochem. J. 66, 12 (1957)

18. JOHNSON, J.A., J.D. NASH and R.M. FUSARO:

An enzymic method for the quantitative determination of glycogen.
Anal. Biochem. 5, 379 (1963)

19. KEANE, P.M., J. PEARSON and W.H.C. WALKER:

Dextran-coated charcoal immunoassay of insulin.
Diabetologia 4, 339 (1968)

20. KEPPLER, D., K. DECKER:

Glykogenbestimmung mit Amyloglucosidase.
in H.U. BERGMAYER: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim, Auflage 1970, S. 1425

21. LÖFFLER, G., L. WEISS:

Die radioimmunologische Bestimmung von Insulin.

in H. BREUER und L. KRÜSKEMPER: Methoden der Hormonbestimmung.

Thieme-Verlag, Stuttgart (im Druck)

22. LÖFFLER, G., I. TRAUTSCHOLD, T. SCHWEIZER und E. LOHMANN:

Zur Wirkung von HB 419 und Tolbutamid an isolierten Langerhans'schen Inseln der Ratte.

Arzneim. Forschg. 19, 1469 (1969)

23. MEADE, R.G. and H.M. KNITGAARD:

A simplified method for immunoassay of human serum insulin.

J. Nucl. Med. 3, 407 (1962)

24. MEGYESI, C., SAMOLS, E., MARKS, V.:

Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease.

Lancet 1967 II, 1051

25. MEHNERT, H., H. FÖRSTER:

Stoffwechselkrankheiten.

Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, S. 128

26. MEHNERT, H., H. FÖRSTER, M. HASLBECK, C.A. GESER, K.H. DEHMEL:

Clinical use of carbohydrates in parenteral nutrition.

Intern. symposium on parenteral nutrition, 4/6 April 1968 Nashville (Tenn., USA)

27. MORGAN, C.R. and A. LAZAROW:

Immunoassay of insulin: two antibody system. Plasma insulin levels of normal, sub-diabetic and diabetic rats.
Diabetes 12, 115 (1963)

28. MOSES, S.W., R. CHAYOTH, St. LEVIN, E. LAZAROVITZ,

D. RUBINSTEIN: Glucose and Glycogen Metabolism in Erythrocytes from Normal and Glycogen Storage Disease Type III Subjects.
J. clin. Invest. 47, 1343 (1968)

29. MUCK, B.R.:

Blutglykogenbestimmungen bei verschiedenen Erkrankungen in Beziehung zu der Erythrocyten- und Leukocytenzahl sowie Blutglykogenbestimmungen bei Schwangeren in Beziehung zum Schwangerschaftsmonat.
Inaugural-Dissertation München (1968)

30. MUCK, B.R., M. HASLBECK, E. HOLZER, H. FÜRSTER und

H. MEHNERT: Das Verhalten des Blutglykogens bei Patienten mit Hepatitis epidemica.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76, 1116 (1970)

31. NIESCHLAG, E., KREMER, G.J., U. MUSSGNUG:

Insulin, Glucosetoleranz und freie Fettsäuren während und nach akuter Hepatitis.
Klin. Wschr. 48, 381 (1970)

32. PFLÜGER, E.: Arch. Ges. Physiol. 129, 362 (1909)

33. SAMAAAN, N., STONE, D.B., ECKHARDT, R.D.:

Hyperinsulinism and Diabetes mellitus in chronic hepatic cirrhosis.
Diabetes 17, 340 (1968)

34. SAMOLS, E., RYDER, J.A.:

Studies on tissue uptake of insulin in man
using a differential immunoassay for endo-
genous and exogenous insulin.
J. clin. Invest. 40, 2092 (1961)

35. SCHINDERA, I.: Vergleichende Blutglykogenbestimmungen bei
Männern und Frauen verschiedenen Alters,
sowie bei Schwangeren und Diabetikern.
Inaugural-Dissertation München (1966)

36. SIDBURY jr., J.B.R. GITZELMANN and J. FISHER:

The glucogenoses. Further observations on
glycogen in erythrocytes of patients with
glycogenosis.
Helv. paediat. Acta 16, 506 (1961)

37. STAIB, W.: Nebennierenrinde und Gluconeogenese.
4. Schwabinger Sympos., Forschergruppe Dia-
betes München 1969

38. VALENTINE, W.N., J.H. FOLETTE and J.S. LAWRENCE:

The glycogen content of human leucocytes in
health and in various disease states.
J. clin. Invest. 52, 251 (1953)

39. WAGNER, R.: The estimation of glycogen in whole blood
and white blood cells.
Arch. Biochem. 11, 249 (1946)

40. YALOW, R.S. and S.A. BERSON:

Immunoassay of endogenous plasma insulin in
man.
J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960)

41. YAMAGATA, S.: Studies on blood glycogen.
Tohoku J. Exp. med. 51, 285 (1949)
42. YAMAGATA, S. and T. CHIDA:
Studies on blood glycogen. Relation between
blood and liver glycogen.
Tohoku J. Exp. med. 51, 291 (1949)

LEBENS LAUF

Am 31.10.1944 wurde ich, Stephan Georg Wembacher, als zweites Kind des Behördenangestellten Stephan Wembacher und seiner Ehefrau Therese, geb. Lindl, in Weiden/Oberpfalz geboren.

Nach dem Besuch der Münchner Volksschule an der Boschetsriederstraße trat ich 1957 in das Deutsche Gymnasium, München, in der Eduard-Schmid-Str. ein und legte dort im Sommer 1964 die Reifeprüfung ab.

Von 1964 bis 1966 leistete ich meinen Wehrdienst in Kempten im Allgäu ab. Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin. 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche und 1969 die ärztliche Vorprüfung. Nach weiteren 6 klinischen Semestern an der Universität München beendete ich hier im Sommer 1972 das Studium der Medizin mit dem Staatsexamen.

